

ORALE KONTRAZEPTIVA
UND THROMBOEMBOLISCHE ERKRANKUNGEN

Alexandra von BARY

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551912_0017

AUS DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. J. ZANDER

ORALE KONTRAZEPTIVA
UND THROMBOEMBOLISCHE ERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexandra von Bary
aus München

München 1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Graeff

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.12.1979



INHALTSVERZEICHNIS

- A. 1961 erstmals Verdacht auf Ovulationshemmer-bedingte thromboembolische Komplikationen, hervorgerufen durch Fallberichte
- B. Verschiedene Untersuchungen zur Objektivierung des postulierten Zusammenhangs
 - I. Untersuchungen über blutchemische Veränderungen
 - 1. Gerinnungsfaktoren
 - a) Bestimmungen von Fibrinogen auf herkömmliche Weise
 - b) Bestimmungen der Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X
 - c) Andere Blutgerinnungsfaktoren: Die Einzel-faktoren V und VIII sowie die Globalbestimmung PTT (I, II, V, VIII, IX, X, XI und XII) und der Thromboplastin-Bildungstest (genannt TGT, erfaßt Veränderungen bei den Faktoren V, VIII, IX, X, XI und XII, auch getrennt)
 - d) Andere Globaltests, z.B. das Thrombelastogramm
 - e) Veränderungen in Zahl und Funktion der Thrombozyten
 - 2. Hemmstoffe der Blutgerinnungsfaktoren in Plasma bzw. Serum
 - a) Antithrombin III
 - 3. Fibrinolytische Faktoren
 - a) Veränderungen im Plasminogenspiegel
 - b) Spontane fibrinolytische Aktivität im Blut
 - c) Fibrinolytische Aktivität der Venenwand
 - d) Veränderungen der antifibrinolytischen Aktivität und des Antiplasminspiegels im Blut
 - 4. Fibrinogen-Fibrin-Spaltprodukte (F.D.P.)
 - 5. Neuere Ansätze: Bestimmung der Endprodukte der Gerinnung
 - a) Gel-Elutions-Chromatographie
 - b) Gel-Filtration
 - c) Bestimmung des löslichen Fibrins mit ^{14}C -Glycinäthylester
 - II. Untersuchungen über hämodynamische Veränderungen
 - III. Untersuchungen über Veränderungen der Gefäßwand

IV. Untersuchungen über metabolische Veränderungen

1. Serumproteine
2. Kohlenhydrate
3. Lipide

V. Aussagekraft der genannten Untersuchungen

VI. Statistische Untersuchungen

1. Retrospektive Studien

- a) Morbidität und Mortalität, hauptsächlich an Beinvenenthrombosen und Lungenembolien
- b) Zusammenhang von Thromboembolie-Häufigkeit mit dem ABO-Blutgruppensystem
- c) Rückfallhäufigkeit

2. Prospektive Studien

3. Beobachtungen über Thromboembolie-Häufigkeit bei Östrogentherapie zu anderen Zwecken als zur Empfängnisverhütung

4. Berichte über seltenere Lokalisationen venöser Thrombosen

5. Berichte über arterielle Thrombosen

- a) Herzinfarkt (retrospektive Berichte)
- b) Schlaganfall

α Fallberichte, hauptsächlich über Verschlüsse der A. carotis interna oder A. cerebri media

β Berichte über Vertebralarterienverschlüsse unter Ovulationshemmern

γ Retrospektive Studien über Schlaganfall unter Ovulationshemmern

δ Gegenargumente gegen einen Zusammenhang zwischen Ovulationshemmer und Schlaganfall: Todesraten an Schlaganfall in den USA und an arteriellen Verschlüssen in England

6. Ovulationshemmer und Hochdruck

VII. Ovulationshemmer und Zigarettenrauchen

VIII. Überblicks-Arbeiten liefern weitere Argumente

C. Schlußfolgerungen

A 1961 erstmals Verdacht auf Ovulationshemmer-
bedingte thromboembolische Komplikationen,
hervorgerufen durch Fallberichte

Der Streit um einen möglichen Zusammenhang zwischen Ovulationshemmern und Thromboembolie besteht seit 1961, als das Interesse von Ärzten, Statistikern, Politikern und der Öffentlichkeit durch eine Reihe von Fallberichten erregt wurde: Einigen Fällen von Lungenembolie bzw. atypischen Thrombosen bei jungen Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, wurde über das zeitliche Zusammenfallen hinaus ein kausaler Zusammenhang unterstellt. Dies löste eine bis heute andauernde Flut von Untersuchungen aus, deren Ergebnisse sehr widersprüchlich sind.

B Verschiedene Untersuchungen zur Objektivierung des
postulierten Zusammenhanges

Grundsätzlich bestehen 2 verschiedene Möglichkeiten, die Fragestellung - Verursacht die Pille Thrombose oder nicht? - anzugehen: Erstens, man untersucht verschiedene Parameter der Blutgerinnung (konventionelle Bestimmung von Blutgerinnungsfaktoren oder neuerdings Bestimmung von Endprodukten des Gerinnungsablaufs, wie lösliche Fibrinmonomerkomplexe-SFMC-; dazu Parameter der Fibrinolyse, also Plasminogen oder Spontane Fibrinolytische Aktivität). Ferner interessieren hämodynamische Parameter, wie Geschwindigkeit des venösen Blutflusses, Hämatokrit etc.

Zweitens untersucht man statistisch, ob bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, mehr Fälle von Thromboembolie auftreten als bei Frauen ohne diese Medikamente. (Der Begriff Thromboembolie faßt die zwei Formen eines organischen Gefäßverschlusses, nämlich Thrombose und Embolie, zusammen.)

I. Untersuchungen über blutchemische Veränderungen

1. Gerinnungsfaktoren

Die Ergebnisse der blutchemischen Untersuchungen sind sich - trotz mancher widersprüchlicher Daten - grundsätzlich ähnlich. Bis Anfang der siebziger Jahre beschränkte man sich auf die herkömmlichen Bestimmungen von Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-Faktoren sowie von deren plasmatischen Hemmstoffen.

a) Bestimmungen von Fibrinogen auf herkömmliche Weise

Howie e.a. (93) fanden einen signifikanten Anstieg von Fibrinogen bei je einer Gruppe von Frauen, die mit einem Östrogen- bzw. Kombinationspräparat behandelt wurden gegenüber unbehandelten Zyklen, nicht dagegen bei einer Gruppe, die ein reines Gestagenpräparat erhielt.

Ambrus, Niswander, Mink und Courey (5, 6, 7, 124, 138, 139) fanden bei ihrer umfangreichen, in den USA durchgeführten 10-Jahres-Studie für ein Kombinationspräparat niedriger Östrogendosis ein Ansteigen des Fibrinogenspiegels bis zum 9. Einnahmemonat mit nachfolgend konstant hohem Niveau.

Alkjaersig, Fletcher und Burstein (3) fanden 1975 mit der herkömmlichen Methode keinen Anstieg, dagegen mit der radioimmunologischen Methode.

Hedlin und Monkhouse (85) untersuchten 1971, ob durch die einwöchige monatliche Einnahmepause eventuell ein Ungleichgewicht verschiedener auf die Blutgerinnung einwirkender Faktoren entstehen könnte, indem sie 3 Testgruppen (keine Ovulationshemmer-Anamnese; Anamnese unter bzw. über 1 Jahr) mit einer Kontrollgruppe verglichen und je zur Zyklusmitte einmal und zum Zyklusende 10 Tage lang täglich Blut entnahmen. Die Fibrinogenwerte blieben stabil (andere Werte dagegen schwankten, s.u.).

1975 untersuchte Hedlin (84) nochmals mögliche zyklische Schwankungen in einer umfangreicheren Studie mit 3 Kombinationspräparaten verschiedener Dosierung. Hier wurden Blutproben 2 x wöchentlich entnommen. Jetzt zeigten die Fibrinogenwerte deutliche zyklische Schwankungen bei allen 3 Gruppen im 1. Einnahmemonat gegenüber vor Einnahme: Bis zur Einnahmepause stiegen die Werte an und fielen dann ab. Im 2. Testmonat (d.h. nach mindestens 3monatiger Einnahme) zeigte nur die Gruppe mit der niedrigsten Östrogendosis dieses Verhalten, die mittelstark dosierte Gruppe nur sehr schwach und die am stärksten dosierte Gruppe nicht mehr.

Auch Ygge (214) fand bei Ovulationshemmer-behandelten Frauen für Fibrinogen doppelt so starke zyklische Schwankungen wie bei unbehandelten.

Keinen signifikanten Fibrinogen-Anstieg dagegen fanden von Kaulla e.a. (110) 1971, ebensowenig Lechner (121) 1976, wie Åstedt und Jeppson (12a) 1974 mit 17- β -Östradiol, dem natürlich vorkommenden Östrogen.

Dagegen erbrachten Pindyck e.a. (153) 1974 einen direkten Beweis dafür, daß Östrogene die Synthese von Fibrinogen steigern, in ihrer Studie "Steroid-

wirkungen auf die Fibrinogensynthese von Leberzellen in Hühnerembryonen-Kulturen". Das von diesen Zellkulturen gebildete Fibrinogen war spezifisch antigen-identifizierbar und funktionstüchtig.

Verschiedene Steroide hatten folgende Wirkungen auf die Fibrinogen-Synthese: Cortisol in 10^{-8} molarer Konzentration bewirkte eine Zunahme von 21 %; Mestranol (10^{-8} M) eine Zunahme von 40 %; Äthinyl-Östradiol (10^{-9} M) eine Zunahme von 27 %; Medroxyprogesteronacetat - ein substituiertes Gestagen - (10^{-4} M) eine Zunahme von 60 %. Wirksam waren also 3 substituierte Östrogene und ein substituiertes Gestagen. Nicht wirksam dagegen zeigten sich die natürlichen Sexualsteroid Östradiol, Progesteron, Testosteron, 11-Ketopregnanolon, außerdem das synthetische Östrogen Methylöstradiol - 3 - Methyläther und das synthetische Gestagen Norethynodrel in 10^{-11} M bis 10^{-2} M Lösungen.

Nicht mit diesen interessanten Befunden in Einklang bringen läßt sich die Tatsache, daß beim Menschen beide Arten von Östrogenen, also synthetische - z.B. in Ovulationshemmern - und natürliche, endogen produzierte Östrogene - in der Schwangerschaft - dieselben Veränderungen hervorrufen, nämlich erhöhte Spiegel von Blutgerinnungsfaktoren.

b) Bestimmungen der Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X

Die meisten Autoren fanden bei den Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X einen signifikanten Anstieg unter Ovulationshemmern.

Rutherford und Hougie z.B. (171) fanden 1964 bei einer Gruppe von Frauen, die ein Kombinationspräparat einnahmen (ebenso wie bei einer Gruppe von Schwangeren), einen Anstieg des Prothrombin- und

Proconvertintests (genannt P & P; er erfaßt die Faktoren II, VII und X gemeinsam) gegenüber der Kontrollgruppe, ebenso der Einzelfaktoren II, IX, X. (Eigenartigerweise waren weder Quick - umfaßt die Faktoren I, II, V, VII und X - noch PTT - I, II, V, VIII, IX, XI und XII - erhöht).

Dieselben Beobachtungen bezüglich der Faktoren II, VII, IX und X machten auch Egeberg und Owren (53) 1963 sowie Brehm (25) 1964.

Auch Ygge e.a. (214) fanden 1969 einen signifikanten Anstieg des P & P-Tests ab 2. - 3. Behandlungsmonat.

Die 10-Jahres-Studie von Ambrus und Mitarbeitern (5, 6, 7, 124, 138, 139) ergab folgendes: 1969 zeigte sich (7) für ein Kombinationspräparat niedriger Östrogendosis ein Ansteigen von Faktor II und X bis zum 9. Einnahmemonat, dann blieb Prothrombin konstant, Faktor X kehrte zu Ausgangswerten zurück. (Da die Werte ab einem gewissen Zeitpunkt nicht weiter steigen, schließen die Autoren, daß ein kumulativer Effekt, also ein erhöhtes Risiko mit zunehmender Dauer, nicht zu befürchten sei. Nach Absetzen erfolgt ein Rückgang zu Ausgangswerten, ein Rebound-Effekt ist nicht erkennbar.)

1972 untersuchten diese Autoren (138) die Wirkungen von Gestagen allein, denn eine ihrer früheren Untersuchungen (132) von 1965 hatte gezeigt, daß sich bei konstanter Östrogendosis die beobachtete Wirkung auf die Blutgerinnung nicht ändert, wenn die Gestagendosis verändert wird. Die hier beabsichtigte erste Gestagen-Langzeitstudie wurde aus äußeren Gründen zu einer Kurzzeit-Studie: Eine Gruppe mit einem Kombinationspräparat wurde einer Gestagengruppe und einer unbehandelten Kontrollgruppe gegenübergestellt; die Gerinnungswerte vor-

her, nach 3 und 6 Monaten bestimmt: Die Kontrollpersonen zeigten keine signifikanten Veränderungen. Die Testpersonen mit Kombinationstherapie zeigten nach 3 Monaten hochsignifikante Veränderungen bei Quick, den Einzelfaktoren II, VII, X; schwach signifikante Veränderungen bei Faktor IX. Nach 6 Monaten zeigte sich nur Faktor IX nicht mehr erhöht.

Bei der Gestagengruppe waren Veränderungen in Richtung Hyperkoagulabilität an der Grenze der Signifikanz nach 3 Monaten bei Quick und Faktor VII zu finden. Dazu stellte man einen signifikanten Anstieg von Faktor IX fest und eigenartigerweise ein hochsignifikantes Absinken von Faktor X.

1974 untersuchten die Autoren (139) die Veränderungen bei Sequenztherapie in einer 2-jährigen Beobachtungsperiode: 112 Frauen mit einem Sequenzpräparat wurden 52 Frauen ohne Hormonbehandlung gegenübergestellt, Blutproben wurden vor Behandlung sowie nach 3, 9 und 24 Monaten entnommen. Die Faktoren II, VII, IX und X waren zu allen Zeitpunkten erhöht.

Keine Veränderungen der genannten Faktoren fanden Lechner e.a. (121), Åstedt (12), Åstedt und Jeppson (12a), Alkjaersig, Fletcher und O'Brien (57).

c) Andere Blutgerinnungsfaktoren: Die Einzelfaktoren V und VIII sowie die Globalbestimmung PTT (I, II, V, VIII, IX, X, XI und XII) und der Thromboplastin-Bildungstest (genannt TGT, erfaßt Veränderungen bei den Faktoren V, VIII, II, X, XI und XII)

Rutherford und Hougie (171) fanden Anstiege bei den Faktoren V und VIII (PTT war dagegen nicht erhöht).

Ambrus e.a. (138) fanden schwach signifikante Anstiege von Faktor V und TGT für Frauen mit einem

Kombinationspräparat im Gegensatz zu Frauen mit Gestagentherapie oder unbehandelten Frauen. In der Studie über die Wirkungen der Sequenztherapie (139) fanden sie einen Anstieg von Faktor V nur nach 3 Monaten, später nicht mehr.

Newman e.a. (144) sowie Lechner (121) verzeichneten bei PTT keinen Anstieg, Howie (93) Åstedt (12) sowie Fletcher, Alkjaersig und O'Brien (57) fanden ebenfalls keine Anstiege bei den untersuchten Faktoren, Åstedt und Jeppson (12a) nur bei den Faktoren V und VIII nicht.

d) Andere Globaltests, z.B. das Thrombelastogramm

Das Thrombelastogramm zeigt die Latenz bis zum Beginn der Fibrinbildung sowie deren Geschwindigkeit und Menge.

In der Untersuchung von v. Kaulla e.a. (110) sind die ersten beiden Parameter in Richtung Hyperkoagulabilität verändert. Mink e.a. (138) fanden für ein Kombinationspräparat (nicht für Gestagen und die unbehandelte Kontrollgruppe) Latenzzeit und Menge der Fibrinbildung im selben Sinne verändert.

e) Veränderungen in Zahl und Funktion der Thrombozyten

Poller, Priest und Thomson (155) untersuchten 1969 in England die Plättchenaggregation unter Ovulationshemmern: 4 Gruppen - eine mit hochdosiertem und eine mit niedrigdosiertem Östrogenanteil, zwei mit einem reinen Gestagenpräparat (von denen eine noch nie Ovulationshemmer eingenommen, die andere vorher ein Kombinationspräparat benutzt hatte) - wurden mit 2 Kontrollgruppen verglichen, nämlich mit Frauen ohne Ovulationshemmer und Frauen im letzten Schwangerschaftsdrittel. Alle Blutproben wurden zur Zyklusmitte entnommen. 2 Methoden wurden zur Bestimmung der Plättchenaggregation angewandt,

1. Chandler's tube technique, bei der die Zeit bis zur Bildung der ersten Plättchenaggregate gemessen wird; sie wird beeinflusst von den Blutgerinnungsfaktoren, die der Plättchenaggregation vorgeschaltet sind. Von diesen Einflüssen unabhängig ist dagegen 2. die Methode der optischen Dichte.

Mit der ersten Methode zeigte sich bei beiden Östrogengruppen die Aggregationszeit signifikant verkürzt, bei der ersten Gestagengruppe zuerst schwach signifikant verkürzt und dann zu Ausgangswerten zurückkehrend. Diese vorübergehende Verkürzung war bei der 2. Gestagengruppe sehr ausgeprägt. (Bei den Schwangeren stellte man eine stärkere andauernde Verkürzung der Aggregationszeit fest.)

Mit der 2. Methode waren keinerlei Verkürzungen der Aggregationszeit festzustellen, dies würde also bedeuten, daß die Plättchenfunktion selbst unverändert ist. Bolton e.a. (22) dagegen fanden 1968 mit dieser Methode ein erhöhtes Ansprechen der Plättchen bei Frauen mit Kombinationspräparaten.

Eine Zunahme der Plättchenadhäsivität bei Einnahme von Kombinationspräparaten fanden 1965 Caspary und Peberdy (31); Chakrabarti e.a. (32) fanden 1970, daß verschiedene Steroide in dieser Hinsicht unterschiedliche Wirkungen haben. Ygge e.a. (214) sahen die Plättchenzahl erst ab 5. - 6. Monat signifikant erhöht, die Plättchenklebrigkeit dagegen nach dieser Zeit signifikant erniedrigt. Andere Untersucher, z.B. der schon zitierte Åstedt (12) sowie etliche weitere (21, 87, 149) konnten bei verschiedenen Steroiden keinen Einfluß auf die Plättchenklebrigkeit nachweisen. Bei mehreren Autoren (z.B. 21, 87) ist außerdem die Blutungszeit unverändert, die auf Veränderungen der Plättchenfunktion empfindlich reagiert.

Goldzieher (70) stellte 1975 fest, daß sich neueren Untersuchungen zufolge weder Plättchenzahl, noch -klebrigkeit, noch -aggregation unter der Pille ändern, außerdem seien laut Eastham (51) diese Plättchen-Parameter kein klinisch geeigneter Indikator zur Erfassung einer Thrombose.

2. Hemmstoffe der Blutgerinnungsfaktoren in Plasma bzw. Serum

a) Antithrombin III

Die durch Ovulationshemmer hervorgerufenen Veränderungen bei Antithrombin III sind ein viel untersuchtes und auch umstrittenes Thema:

Die Gruppe um E. von Kaulla und K. N. von Kaulla hält den Abfall des Antithrombin III für den entscheidenden Thrombosefördernden Faktor. 1970 berichteten sie (113) über Beobachtungen über eine bis zu diesem Zeitpunkt kürzere Periode, daß Frauen mit Ovulationshemmern sehr niedrige Antithrombin-III-Werte haben. Sie zitieren zwei voneinander unabhängige Untersuchungen (52, 112), die zeigen, daß erblicher Antithrombin III-Mangel bei Männern und Frauen zu Thrombosen prädisponiert. Außerdem finde man bei Thromboembolie-Patienten häufig über lange Zeit niedrige Antithrombin III-Aktivität.

1971 veröffentlichten von Kaulla e.a. (110) eine Studie mit dem Ziel zu demonstrieren, daß Frauen unter Ovulationshemmern innerhalb weniger Tage dieselben Veränderungen entwickeln, wie man sie bei Patienten mit mehrfach vorausgegangener Thromboembolie findet. Zu diesem Zweck bestimmten sie außer dem Antithrombin-III-Spiegel im Serum noch Menge und Geschwindigkeit der Thrombinbildung, denn diese Parameter "spiegeln die Kombination aus erster und zweiter Phase der Gerinnung und ihre Kinetik wider" (außerdem waren beide verstärkt bei früheren eigenen Untersuchungen an Patienten mit Thromboembolie-Neigung).

21 Frauen wurden vor und zweimal während Einnahme von Ovulationshemmern getestet, einige davon alle 2 Tage. Ihre Werte wurden verglichen mit denen von Patienten mit chronischer Thromboembolie.

Die Antithrombin III-Aktivität sank sehr schnell nach Einnahmebeginn: innerhalb von 2 Tagen, während der Anstieg nach Absetzen - diese Messung erfolgte nur bei einer Testperson - erst nach 9 Tagen begann und das ursprüngliche Niveau erst nach 18 Tagen erreicht wurde. - Die Häufigkeitsverteilung niedriger Antithrombin III-Werte entspricht ziemlich genau der von chronischen Thromboembolie-Patienten.

Die Thrombinbildung nach 20 Einnahmetagen ist gegenüber normalen Kurven deutlich verstärkt in Menge und Geschwindigkeit; die Kurven gleichen stark denen von Thromboembolie-Patienten.

1975 untersuchte dieselbe Arbeitsgemeinschaft die Wirkung von Konjugierten Östrogenen auf die Hyperkoagulabilität (111): 11 Frauen zwischen 44 und 61 Jahren wurden mit täglich 1,25 mg Premarin, einem konjugierten Östrogen, behandelt. Blutproben wurden Stunden vor Beginn sowie am 5. und 21. Einnahmetag entnommen.

Die Thrombinbildung zeigte nur bei einer Person eine neue Tendenz zur Hyperkoagulabilität. Die Messung des Antithrombin III zeigte ein ähnliches Verteilungsmuster kurzer Antithrombin-III-Zeiten wie bei Frauen mit Ovulationshemmern; die mit konjugierten Östrogenen behandelten Frauen lagen aber noch an der Untergrenze des Normalen.

Newman e.a. (144) untersuchten 1975 die Antithrombin-III-Werte von 60 Frauen, die entweder die Ovulationshemmer eingenommen oder mindestens 3 Monate lang pausiert hatten; von 35 Frauen, die schon längere Zeit die Pille einnahmen und von einer Kontrollgruppe von 95 Personen. Über eine Gesamtperiode

Von 64 Wochen wurden vor Behandlung 2, dann nach 2, 4, 8, 16, 32 Wochen je 1 Blutprobe entnommen. Mehr als 4 niedrige Antithrombin-III-Werte bei einer Testperson wurde als abnorm eingestuft. Danach hatten in der Kontrollgruppe 15 %, bei den Frauen, die Ovulationshemmer neu einnahmen, 65 % und bei denen, die sie schon länger einnahmen, 71 % abnorme Werte, von letzteren 71 % drei Viertel schon vor Behandlung.

Howie e.a. (93) bestimmten die Serum-Antithrombin-III-Werte bei einer Gruppe von Frauen mit einem Kombinationspräparat, je einer Gruppe mit Östrogen bzw. Gestagen allein sowie einer unbehandelten Gruppe; die Antithrombin-III-Zeit sank signifikant für das Kombinationspräparat und das Östrogen, das Ausgangsniveau wurde innerhalb einer Woche nach Absetzen wieder erreicht. Für die Gestagen-behandelte und die Kontrollgruppe war kein Anstieg der Antithrombin-III-Aktivität festzustellen.

Die Autoren schließen aus der Tatsache, daß andere Untersucher (55) einen Antithrombin-III-Abfall schon im Plasma feststellten - nicht nur im Serum wie sie selbst - daß nicht nur ein erhöhter Antithrombin-III-Verbrauch durch gesteigerten Thrombinspiegel stattfindet, sondern Antithrombin III tatsächlich erniedrigt ist.

Hedlin (84) stellte 1975 für 3 verschieden stark östrogendosierte Kombinationspräparate folgendes fest: Bei allen 3 Gruppen sanken die Antithrombin-III-Werte schon ab dem 1. Einnahmetag, und zwar dosisabhängig: die am höchsten östrogendosierte Gruppe zeigte diesen Effekt am stärksten und umgekehrt. Die 2 x wöchentlich durchgeführten Proben ergaben zyklisches Verhalten der Antithrombin-III-Werte gegenüber dem Monat vor Behandlung: Nach Erreichen eines Minimums zwischen dem 14. und 21. Zyklustag erfolgte ein Rückgang zu Kontrollwerten noch während weiterer Einnahme.

In der Studie von 1971 (Hedlin und Monkhouse, 85) hatte die Autorin ein gegenüber dem Kontrollzyklus gleichbleibend hohes Antithrombin-III-Niveau festgestellt, was nicht unbedingt einen Widerspruch darstellt, denn die Werte, die damals hauptsächlich in der einwöchigen Einnahmepause bestimmt wurden, lagen auch in der Untersuchung von 1975 auf Kontrollniveau.

Lechner e.a. (121) dagegen fanden bei der mehrmals pro Zyklus durchgeführten Antithrombin-III-Bestimmung weder für ein Kombinations-, noch für ein Östrogen-, noch für ein Gestagenpräparat einen Abfall des Antithrombin III. Hierfür haben sie folgende Erklärung: Sie selbst bestimmten Antithrombin III im Plasma, von Kaulla (110, 111, 112, 113) dagegen im Serum, wo eventuell durch gesteigerte Thrombinbildung mehr Antithrombin III verbraucht werde. Andere Autoren, die auch Antithrombin III im Plasma bestimmten, fanden ebenfalls nur einen geringen Abfall (55), ein Argument, das Howie (93) im entgegengesetzten Sinn gebraucht (s.o.) - Möglicherweise bewirke die in dieser Studie verwendete niedrige Östrogendosis, daß der Effekt hier nicht meßbar wird. Auch bei der Methode von v. Kaulla hänge die Antithrombin III-Erniedrigung von der Östrogendosis ab (Conrad, 40).

Auch Åstedt und Jeppson (12a) fanden 1974 bei 16 Frauen in der Menopause unter Behandlung mit 17 β -Östradiol, dem natürlich vorkommenden Östrogen, nur einen (allerdings signifikanten) Abfall des Antithrombin III von 105 % auf 90 % des normalen Durchschnittwertes. Die untere Normalgrenze liegt aber, wie Hedner und Nilsson (86) 1973 bei einer großen Patientenzahl ermittelten, bei 75 %. Diese fanden außerdem, daß bei Patienten mit wiederholter Thromboembolie während einer Besserungsphase Antithrombin III normal war. Åstedt und Jeppson (12a)

schließen daraus, aus ihren eigenen Befunden (12a) und aus ihren Ergebnissen in der Studie von 1973 (12) - ehemalige Ovulationshemmer-Thromboembolie-Patientinnen zeigten 1/2 - 1 Jahr nach dem thrombotischen Ereignis ohne Ovulationshemmer-Einnahme normale Antithrombin-III-Werte, wobei sich aus anderen Befunden ergab, daß diese Patientinnen ohnehin eine vermutlich Ovulationshemmer-unabhängige Prädisposition zu Thromboembolie besaßen - daß Antithrombin-III-Werte und Thromboembolie nicht eng korreliert sind, zumindest, daß eine leichte Senkung von Antithrombin III keine Prädisposition für Thromboembolie darstellt.

Gitel und Wessler (68) bestimmten 1975 Antithrombin III auf eine andere Weise, nämlich als Hemmer von Faktor Xa: Dieser Test fiel bei einigen Personen negativ aus bei gleichzeitigem Befund einer erniedrigten Antithrombin-III-Plasmakonzentration. Dies stellt die biochemische Wertigkeit der Antithrombin-III-Senkung in Frage.

3. Fibrinolytische Faktoren

a) Veränderungen im Plasminogenspiegel

Darüber, daß Östrogene den Plasminogenspiegel erhöhen, sind sich fast alle Autoren einig: Die schwedische Arbeitsgruppe um Ygge (214) verglich 1969 die Plasminogenwerte von mit Kombinationspräparaten behandelten und unbehandelten Frauen. Blutproben wurden jeweils am gleichen Zyklustag zweimal vor und viermal während der Behandlung im Laufe eines Jahres abgenommen: Die Plasminogenkonzentration stieg hoch-signifikant auf das Doppelte. Bei einer Untergruppe von 8 behandelten Frauen, die im Vergleich mit 5 unbehandelten Frauen etliche Wochen lang mehrmals wöchentlich untersucht wurden, stellte man zyklische Schwankungen fest: Diese waren 6,5 mal so hoch wie bei den unbehandelten und zeigen ein Minimum des Meß-

werte am 1. Zyklustag und ein Maximum gegen Zyklusmitte.

Hedlin (84) fand ähnliches (für 3 verschieden hoch östrogendosierte Kombinationspräparate): Der Plasminogenspiegel im Plasma nahm im 1. Einnahmemonat bei allen 3 Gruppen stark zu und blieb bis Zyklusende erhöht; in einem späteren Einnahmezyklus (dem dritten oder späteren) nahm er zu Zyklusanfang über dieses Niveau hinaus weiter zu und fiel dann gegen Zyklusende wieder etwas ab. Dieser Effekt war nicht dosis-linear.

Ambrus e.a. (7) fanden 1969 für ein niedrig östrogen-dosiertes Kombinationspräparat einen signifikanten Anstieg bis zum 9. Einnahmemonat mit folgendem konstanten Niveau. In der Studie von 1972 (138), in der Kombinationstherapie mit reiner Gestagentherapie verglichen wurde, zeigte sich ein schwach signifikanter Anstieg von Plasminogen nur für die erstere.

Lechner e.a. unternahmen 1976 einen neuen Ansatz (121) zum Vergleich verschiedener Ovulationshemmer: Sie ließen 8 junge Frauen nacheinander - so daß jede als ihre eigene Kontrolle diente - folgende Medikamente einnehmen: Zuerst einige Monate ein niedrig dosiertes Kombinationspräparat, nach einem Kontrollzyklus ohne Einnahme von Hormonen 1 Zyklus oder länger nur die Östrogenkomponente, nach einem weiteren Kontrollzyklus nur die Gestagenkomponente. Mehrmals pro Zyklus wurden verschiedene Parameter der Blutgerinnung und Fibrinolyse bestimmt. Nur für Plasminogen konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden: Alle Behandlungszyklen außer dem Gestagenzyklus unterschieden sich signifikant von den Leerzyklen, der Östrogenzyklus und der Kombinationszyklus jeweils signifikant vom Gestagenzyklus, aber Östrogen- und Kombinationszyklus nicht signifikant voneinander.

Der Kurzzeiteffekt auf Plasminogen ist dem 4-monatigen "Langzeiteffekt" ähnlich: Kontinuierlicher Anstieg bis zum 20. Zyklustag, dann Abfall noch während Einnahme.

Der Plasminogenanstieg kann nicht durch Drosselung der Fibrinolyse-Aktivität verursacht sein, da sonst der Befund unveränderter Fibrinogen-Fibrin-Spaltprodukte (s.u.) nicht passen würde, also ist für ihn gesteigerte Plasminogensynthese verantwortlich zu machen.

Howie e.a. (93) fanden einen hochsignifikanten Plasminogenanstieg für ein Kombinationspräparat sowie einen schwach signifikanten für ein reines Östrogen.

Auch Alkjaersig, Fletcher und O'Brien (3) fanden einen signifikanten Anstieg von Plasminogen für 2 Kombinationspräparate, nicht dagegen Åstedt und Jeppson (12a) für 17 β -Östradiol an Frauen in der Menopause.

b) Spontane fibrinolytische Aktivität im Blut

Brakman und Astrup (24) sowie Brakman e.a. (24a) fanden gesteigerte Spontane fibrinolytische Aktivität unter Ovulationshemmern.

Ygge e.a. (214) fanden 1969 zyklische Schwankungen der Spontanen fibrinolytischen Aktivität, die unter Ovulationshemmern 7 x so stark ausgeprägt waren wie ohne Ovulationshemmer.

Hedlin und Monkhouse (85) stellten sich 1971 die Frage: Wenn die Veränderung im Spiegel der Spontanen fibrinolytischen Aktivität sehr schnell vor sich geht, bringt dann die einwöchige Einnahmepause das Gleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Substanzen ins Wanken? Wie verhält sich die Spontane fibrinolytische Aktivität in der Einnahmepause?

3 Testgruppen wurden mit einer Kontrollgruppe von Frauen ohne Ovulationshemmer verglichen. Testgruppe 1 hatte vorher keine Ovulationshemmer eingenommen,

Testgruppe 2 nahm Ovulationshemmer seit 6 - 10 Monaten, Testgruppe 3 seit 1 - 3 Jahren. Die Beobachtungszahlen sind sehr klein. Je 1 Blutprobe wurde zur Zyklusmitte entnommen, dazu täglich zwischen dem 24. Tag eines Zyklus und dem 6. Tag des nächsten. Bestimmt wurden außer der Spontanen fibrinolytischen Aktivität von Vollblut und aus der Euglobulinfraktion noch Thrombinbildung, Antithrombin, Fibrinogen.

Bei der Kontrollgruppe hatte jede Person ihr eigenes, ziemlich konstantes Niveau an Spontaner fibrinolytischer Aktivität, bei der Testgruppe 1 zeigten sich - bei Anwendung beider Methoden - ausgeprägte zyklische Schwankungen, die bei der Testgruppe 2 etwas schwächer und bei Gruppe 3 nicht mehr erkennbar waren.

Da die Werte von Antithrombin, Fibrinogen und die Thrombinbildungszeit bei allen ziemlich konstant blieben, ziehen die Autoren zunächst den Schluß, in den ersten Einnahmemonaten entstehe zyklische Ungleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse, und zwar zugunsten der Fibrinolyse.

Doch 1975 stellte sich (84) bei Blutprobenentnahme 2 x wöchentlich während des ganzen Zyklus heraus, daß nicht nur die Spontane fibrinolytische Aktivität auf erhöhtem Niveau Schwankungen zeigte, sondern auch Plasminogen (Anstieg) und noch ausgeprägter Antithrombin III (Abfall) und Fibrinogen (Anstieg). Die Veränderungen zeigten aber eher auf Aufrechterhaltung des Gleichgewichts als auf Störung desselben.

Keine Veränderungen im Spiegel der Spontanen fibrinolytischen Aktivität im Blut fanden Howie (93) für ein Kombinations-, ein Östrogen- und ein Gestagenpräparat, ebenso wenig von Kaulla e.a. (110) für 2 Kombinationspräparate und (111) für ein konjugiertes Östrogen.

c) Fibrinolytische Aktivität der Venenwand

Mit der Möglichkeit einer Thromboembolie-Prädisposition von Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, und ihrer Erfassung durch Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität der Venenwand befassen sich Åstedt e.a. (12) 1973: 31 Frauen, die während Einnahme eines Kombinationspräparates eine phlebographisch bestätigte Thrombose entwickelten, wurden 1/2 - 1 Jahr später untersucht; zu diesem Zeitpunkt nahmen sie das Präparat nicht mehr ein. Als Kontrollgruppe dienten 40 gesunde Frauen ohne Ovulationshemmer. Man untersuchte histochemisch Biopsien aus der Wand oberflächlicher Venen auf ihre fibrinolytische Aktivität, ferner die fibrinolytische Aktivität des Blutes oberflächlicher Venen vor und nach 20 Minuten venöser Stauung als Probe der Antwort auf lokale Stauung.

Die fibrinolytische Aktivität der Venenwandbiopsie war bei den Thromboembolie-Patientinnen signifikant niedriger. Die Spontane fibrinolytische Aktivität im Blut war bei beiden Gruppen ähnlich, während die Antwort auf lokale Stauung bei den Patientinnen signifikant abgeschwächt war. Blutgerinnungsfaktoren, Plättchenklebrigkeit, Antithrombin III im Plasma waren nicht signifikant verschieden.

Aufgrund dieser Befunde vermuten die Autoren, daß diese Defekte im fibrinolytischen System zu Thromboembolie prädisponieren und diese Patientinnen wahrscheinlich mit oder ohne Ovulationshemmer einmal Thromboembolie entwickelt hätten.

1974 untersuchten Åstedt und Jeppson (12a) die Wirkung von 10 mg/Tag 17 β -Östradiol auf die fibrinolytische Aktivität der Venenwand bei 16 Frauen in der Menopause nach denselben Kriterien wie (12): Die fibrinolytische Aktivität der Venenwand war nach 10 Tagen Östrogenbehandlung unverändert, die Spontane fibrinolytische Aktivität im Blut leicht erhöht, die lokale Antwort auf Stauung unverändert. Dagegen hatte Åstedt 1971 (11)

an Frauen in der Menopause gefunden, daß 250 mg Äthinylostradiol (eine Dosis, die, auf das Genitale bezogen, die gleiche Wirkungsstärke hat wie 10 mg 17 β -Östradiol) eine merkliche Senkung des Venenwandgehalts an fibrinolytischer Aktivität hervorruft.

d) Veränderungen der antifibrinolytischen Aktivität und des Antiplasminspiegels im Blut

Ygge e.a. (214) stellten ein signifikantes Absinken der antifibrinolytischen Aktivität im Blut nach 5 - 6 Monaten Einnahme eines Kombinationspräparates fest.

Mink e.a. (139) fanden eine Senkung des Antiplasmins nach 2jähriger Sequenztherapie. Dieser kann gedeutet werden als verminderte Synthese und/oder verstärkter Verbrauch wegen des (nachgewiesenen) Anstiegs des Plasminogens.

Howie e.a. (93) fanden einen signifikanten Anstieg des Plasma-Antiplasminspiegels für die mit dem Kombinationspräparat und die mit dem Östrogen behandelten Testpersonen; eine Woche nach Absetzen war zwar ein Abfall erkennbar, aber noch kein Rückgang zu Ausgangswerten. Bei den Gestagenbehandelten und der Kontrollgruppe zeigte sich keine Änderung.

4. Fibrinogen-Fibrin-Spaltprodukte (F.D.F.),

also Produkte einer gesteigerten Fibrinolyseaktivität, fanden weder Hedlin (84), trotz stark gestiegener fibrinolytischer Aktivität, noch Howie (93) bei starkem Plasminogenanstieg und unveränderter Fibrinolyseaktivität, ebenso wenig Lechner (121) trotz stark erhöhtem Plasminogen, und Newman (144).

5. Neuere Ansätze: Bestimmung der Endprodukte der Gerinnung

Bis Anfang der siebziger Jahre beschäftigte man sich hauptsächlich mit der Bestimmung der Stufen der Blutgerinnungskaskade. Deren Endprodukte, z.B. Fibrin-Monomere, hatten schon verschiedene Autoren (z.B. 111, 144) bei Ovulationshemmer-behandelten Frauen nachzuweisen versucht,

ohne Erfolg. Dieser scheint von der Methode abzu-
hängen: z.B. das Äthanol-Gelierungs-Verfahren und
der Cryofibrinogen-Test sind nicht sehr empfindliche
Verfahren.

a) Gel-Elutions-Chromatographie

Alkjaersig, Fletcher und Burstein (2) waren 1971
unter den ersten, die mit einer neuen Methode diese
Endprodukte der Gerinnung nachwiesen: Sie wandten
die "Gel-Elutions-Chromatographie" zur Bestimmung
von Fibrinogen an: Bei Normalpersonen findet man im
Plasma Fibrinogen als einzelnes Molekül vom Mole-
kulargewicht $3,3 \times 10^5$, bei Thrombosepatienten Kom-
plexe aus Fibrinogen und Fibrinogenspaltprodukten
mit hohem Molekulargewicht von $4-10 \times 10^5$, bei Pa-
tienten mit Hyperkoagulabilität Komplexe aus Fibrino-
gen und Fibrinmonomeren mit MG $6,6 \times 10^5$, bei Fibrino-
lyse Fibrinogenderivate vom Molekulargewicht $2,5 \times 10^5$
oder kleiner. Mit der Gel-Elutions-Chromatographie
kann man diese Moleküle folgendermaßen identifi-
zieren: Normalerweise bildet die Fibrinogenfraktion
eine Gauß'sche Verteilungskurve um einen bekannten
Punkt auf der Abszisse, die Abszisse stellt das Elu-
tionsvolumen dar, dieses ist ein Maß für das Molekular-
gewicht: je schwerer das Molekül, desto eher wird es
eluiert (ausgewaschen), d.h. desto weiter links liegt
es auf der Kurve. Wenn diese Kurve also linksver-
schoben ist, bedeutet das hochmolekulare Derivate,
wenn rechtsverschoben, gesteigerte Fibrinolyse. Meist
existieren Kombinationen, deshalb ist Aufschlüsselung
durch einen Computer nötig.

Die Autoren berichten über einen sehr suggestiven Fall
einer (nur klinisch, nicht phlebographisch diagnosti-
zierten) Thrombophlebitis: Eine 22jährige Frau hatte
vor Beginn der Einnahme von Ovulationshemmer (und
2 Monate später) ein normales Chromatogramm. Als
sie bald nach Einnahmebeginn Beinschmerzen bekam,
waren konventionelle Gerinnungsuntersuchungen nega-
tiv, aber das Chromatogramm zeigte eine starke
Linksverschiebung an. 1 Woche nach Absetzen war die

Kurve etwas rechtsverschoben - Zeichen verstärkter Fibrinolyse -, die Polymere waren nicht mehr vorhanden. 1 Monat später war das Chromatogramm normal, ebenso wie bei allen Frauen 2 - 4 Wochen nach Absetzen, bei denen sich während der Einnahme abnorme Chromatographie-Muster gezeigt hatten. Ein weiterer sehr suggestiver Fall wird beschrieben, bei dem sich Hyperkoagulabilität nur im Chromatogramm anzeigte bei negativen konventionellen Gerinnungsbestimmungen und negativem Röntgen-Thorax-Bild trotz Schmerzen in der Brust, und 1 Woche später eine Thrombose der Vena saphena magna diagnostiziert wurde. Doch die weitaus größte Zahl der Ovulationshemmer-behandelten Frauen mit abnormen Chromatographie-Mustern war asymptomatisch. Es zeigte sich allerdings ein Prozentsatz von 15 - 27 % abnormen Chromatogrammen bei Frauen mit Ovulationshemmern gegenüber 5 % bei denjenigen ohne Ovulationshemmer.

Diese Methode, so schlossen die Autoren 1971, sei zwar sehr empfindlich bei der Entdeckung eines Zustandes von "Hyperkoagulabilität", aber solange sie nicht unterscheidet zwischen einem solchen mit und ohne Thrombose, habe sie für die klinische Diagnostik keinen Wert.

Doch schon 1 Jahr später fanden Fletcher, Alkjaersig & O'Brien (57), daß Befunde von hochmolekularen Fibrinogenkomplexen in Höhe von mehr als $M + 2S.D.$ (Mittelwert + 2 x Standardabweichung) von Normalwerten bei postoperativen Patienten hochsignifikant korreliert sind mit der Anwesenheit klinisch stummer Thromben, die mit der ^{125}J -Isotopentechnik entdeckt wurden und umgekehrt, daß hochmolekulare Fibrinogenkomplexe hochsignifikant korreliert sind mit der Abwesenheit nuklearmedizinisch entdeckter Thromben.

Auf diesen Befunden basiert die ausführliche Studie von 1975 (3), in der der Polymer-Anteil im Chromatogramm bei Frauen unter Ovulationshemmer erfaßt werden und eventuell mit erhöhten Spiegeln von Blutgerinnungs-

faktoren korreliert werden sollte. In einer Longitudinalstudie wurden 125 Frauen - die entweder noch nie oder vor einer 2monatigen Pause Ovulationshemmer eingenommen hatten - vor Beginn, dann in jeweils 3monatigen Abständen untersucht. Sie benutzten 2 Kombinationspräparate mit entweder 100/ μ Mestranol oder 50 μ Äthinyl-Östradiol. Bestimmt wurde derjenige Prozentsatz an Personen, der außerhalb $M + 2 S. D.$, also ab ca. 20 % über dem Mittelwert einer Normalpopulation liegt: Vor Beginn lagen 6,4 % außerhalb dieser Grenze, nach 1 Monat 31,5 %, später zwischen 26,5 und 33 %. Das niedrigere Östrogen-dosierte Präparat lag immer etwas, aber nicht signifikant niedriger als das höherdosierte. In einer Querschnittstudie wurden 193 Frauen, die seit 3 Monaten bis 10 Jahren Ovulationshemmer einnahmen, verglichen mit 194 Kontrollpersonen ohne Ovulationshemmer. In Zeitabständen von 1 - 6 Monaten wurden alle durchschnittlich 5 x untersucht. Die Chromatogramme der Frauen mit Ovulationshemmer waren zu einem größeren Prozentsatz abnorm als die derjenigen ohne Ovulationshemmer.

Diejenigen 73 Patientinnen, die in der Querschnittstudie abnorme Chromatogramme aufwiesen, wurden noch mehrmals untersucht: Nach einem Monat waren die Chromatogramme von 56 % von ihnen wieder normal, nach 2 Monaten von 85 %, nach 3 Monaten von 90 %. Das bedeutet: Die Thromben lösen sich spontan nach spätestens 3 Monaten - eventuell hat sich in dieser Zeit ein neuer Thrombus gebildet und gelöst. Das bestätigt frühere Erfahrungen der Autoren, denen zufolge Thromben bei Frauen mit Ovulationshemmer eine Auflösungstendenz von mehr als 50 % innerhalb eines Monats zeigten.

Konventionelle Gerinnungsuntersuchungen im Vergleich zwischen Ovulationshemmer-behandelten und unbehandelten Frauen ergaben nichts Wesentliches außer einem signifikanten Anstieg von Plasminogen. Außerdem zeigte die radioimmunologische Bestimmung von Fibrinogen einen signifikanten Anstieg. Da die konventionellen Gerinnungsuntersuchungen nicht mit den Chromatographie-Befunden korrelieren, haben sie nach Ansicht der Autoren keine Aussagekraft.

Die Autoren schließen aus den chromatographischen Befunden auf ein 4 - 5 mal höheres Thrombose-Risiko von Ovulationshemmer-behandelten Frauen. Frühere Studien (186) mit der ^{125}J -Technik oder der Phlebographie zeigen, daß tiefe Venenthrombosen sehr häufig auftreten, meistens asymptomatisch verlaufen und sich oft spontan zurückbilden, sich aber ausweiten können und eventuell zu einer Lungenembolie führen. Ein Patient mit nachgewiesener Abwesenheit eines Thrombus dagegen ist zur Zeit ungefährdet, wie eine Untersuchung von Kakkar (107) zeigt: Von den 1285 Patienten in der Weltliteratur, die postoperativ mit der ^{125}J -Technik untersucht wurden, zeigten 324 eine tiefe Venenthrombose, davon 22 % zusätzlich eine Lungenembolie. Dagegen fand man unter den 961 Patienten ohne Thrombus in der ^{125}J -Untersuchung keinen einzigen Fall von Lungenembolie. Basierend auf der Studie von Fletcher, Alkjaersig und O'Brien (57) von 1972 über die enge Korrelation zwischen Chromatographie und ^{125}J -Befund erlangt also die Chromatographie diagnostische Bedeutung.

b) Gelfiltration

Graeff e.a. (77) untersuchten in ihrer 1976 veröffentlichten Studie die Hyperkoagulabilität bei Frauen mit Ovulationshemmer im Vergleich zu Frauen ohne Ovulationshemmer, indem sie die Methode der Gelfiltration zur Bestimmung der Löslichen Fibrin-Monomer-Komplexe (soluble fibrin monomer complexes, SFMC) anwandten, und zwar a) als prozentualer Anteil am Gesamtfibrinogen und b) als absoluter Gehalt im Plasma. Die Probandinnen glichen sich im Alter und Zahl der Schwangerschaften und stammten aus ähnlichen sozialen Verhältnissen (Krankenschwestern und Medizinstudentinnen).

Im ersten Teil der Studie wurde der SFMC-Gehalt mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmer bestimmt: 21 Frauen (Durchschnittsalter 23 Jahre) erhielten Ovulen, ein Kombinationspräparat mit 100 μ Mestranol. Sie hatten vorher durchschnittlich 3 Jahre, aber mindestens 9 Monate lang verschiedene Ovulationshemmer eingenommen. Als Kontrollgruppe dienten 21 Frauen (Durchschnittsalter 22 Jahre), die noch nie bzw. während der letzten 9 Monate nicht

Ovulationshemmer eingenommen hatten. Die erste Gruppe zeigte nach wenigen Monaten signifikant mehr relative und absolute SFMC, dazu einen signifikant höheren Fibrinogenspiegel.

Im zweiten Teil der Studie wurden die SFMC-Werte für 2 verschieden stark östrogendosierte Kombinationspräparate im Vergleich mit SFMC ohne Behandlung ermittelt: 13 Frauen (Durchschnittsalter 23 Jahre) hatten Neogynon (enthält 50 µg Äthinyl-Östradiol) durchschnittlich 2 1/2 Jahre, mindestens 9 Monate lang eingenommen; weitere 13 (Durchschnittsalter 22 Jahre) Mikrogynon (30 µg Äthinyl-Östradiol, kleinere Gestagendosis) für durchschnittlich 9 Monate, mindestens 3 Monate. 17 Kontrollpersonen (Durchschnittsalter 22 Jahre) hatten noch nie Ovulationshemmer eingenommen. Ergebnis: Mikrogynon führte zu einer signifikanten Erhöhung der relativen und absoluten SFMC-Werte gegenüber der Kontrollgruppe, für die relative Menge war sogar für Neogynon ein signifikanter Unterschied gegenüber dem schwächer dosierten Mikrogynon festzustellen. Für Fibrinogen konnte in diesem Teil der Studie keinerlei signifikanter Anstieg gefunden werden. Der Äthanol-Gelierungstest nach Godal und Abildgaard war für alle Personen negativ.

Graeff e.a. argumentieren zu der Frage: Erhöhen Ovulationshemmer das Thromboembolie-Risiko? folgendermaßen: Der erhöhte Gehalt an SFMC bei Frauen mit Ovulationshemmer sei ein Hinweis auf leicht erhöhte Thrombosebereitschaft, ohne daß unter normalen Umständen eine Thrombose auftreten müßte (so verhält es sich auch mit der Hyperkoagulabilität während der Schwangerschaft). Erst zusätzliche Faktoren, wie Geburt, Operation etc. würden auf dem Boden der Hyperkoagulabilität das Thromboembolie-Risiko soweit erhöhen, daß es zum Auftreten einer Thromboembolie kommen kann.

c) Bestimmung des löslichen Fibrins mit ¹⁴C-Glycinäthylester

Pilgeram, Ellison und von dem Bussche (150) befaßten sich 1974 mit dem Thema: "Ovulationshemmer und gesteigerte Bildung von löslichem Fibrin". (Lösliches Fibrin entspricht Fibrinmonomeren) - In dieser Studie wurden

einer Gruppe von 12 Frauen, die verschiedene Kombinationspräparate einnahmen, eine Kontrollgruppe von 12 Frauen ohne Ovulationshemmer und eine Gruppe von 12 jungen Männern gegenübergestellt. 2 Monate lang wurden wöchentlich Blutproben entnommen und das lösliche Fibrin bestimmt als Größe der Aufnahme von ^{14}C -Glycinäthylester: Durch Thrombin wird Fibrinogen umgewandelt in lösliche Fibrinmonomere, und erst nach Einbau von Glycinäthylester (in vitro ^{14}C -markiert) kann vermutlich der Faktor XIII, eine Transpeptidase, die Polymerisation einleiten, d.h. Amidbindungen knüpfen. Gemessen wird über die ^{14}C -Aufnahme (in c.p.m.) also letztlich die Thrombinaktivität der Probe.

Die durchschnittliche Erhöhung dieser Größe betrug für Ovulationshemmer 97,2 % (für Mestranol durchschnittlich 86 %, für Äthinyl-Östradiol durchschnittlich 131 %). Während der ersten 14 Tage zeigten Unbehandelte und Behandelte das gleiche Wertschema, letztere allerdings auf höherem Niveau: 2 "peaks", um den 14. und um den 28. Tag (wie auch die Östrogenbildung im unbehandelten Zyklus 2 Maxima, um den 13. Tag und vor der Menstruation aufweist - vergleichen die Autoren. - Da allerdings die körpereigene Östrogenproduktion unter Ovulationshemmern weitgehend stillgelegt ist, ist dieses Argument der Autoren nicht sinnvoll, da es offenbar auf eine 2gipfelige Thrombinbildung durch ebensolche Östrogenwirkung hinzielt.)

Die jungen Männer lagen alle unterhalb der oberen Normalgrenze. Von den Frauen lagen unter den Unbehandelten 11 % oberhalb dieser Schwelle, unter den Behandelten durchschnittlich 58 %. (Auf Äthinyl-Östradiol allein bezogen: 63 %). Bei 3 Frauen, die ihr Medikament absetzten, wurde vorher und nachher folgendes gemessen: Das lösliche Fibrin sank um 53 %, Fibrinogen um 17 %, PTT verkürzte (!) sich um 14 %, die Fibrinolyse verbesserte sich um 70 %.

Ebenfalls 1974 veröffentlichten Pilgeram und von dem Bussche (151) folgende Studie: "Thrombin-ähnliche Wirkungen von Östrogen: I. Östrogen-induzierte Glycin- ^{14}C -Äthylester-Markierung von löslichem Fibrin". Nach der oben beschriebenen Methode wurde die ^{14}C -Glycin-

äthylester-Aufnahme gemessen nach Zugabe 4 verschiedener Substanzen: a) Thrombin, b) Äthinyl-Östradiol, c) Diäthylstilböstrol, d) Premarin.

a) induzierte eine 38fache Steigerung der Basalaufnahme, b) eine 42fache, c) eine 40fache. Premarin zeigte sich weniger aktiv.

Plasmaproben von 2 Patienten mit "ischämischer thrombotischer cerebrovaskulärer Krankheit" zeigten eine höhere Basalaufnahme und Steigerungen um ähnliche Faktoren nach Zugabe von a), b) und c) wie die anderen Versuchspersonen. Ein Jahr später veröffentlichten dieselben Autoren eine Studie (152), die noch weitergehende Parallelen zwischen Thrombin und Östrogen zieht: "Thrombinähnliche Wirkungen von Östrogen: II. Gelfiltration und Zentrifugierung zeigen, daß Östrogene Polymerisation von Fibrinogenderivaten induzieren": Zugabe von Thrombin zu reinem Fibrinogen bewirkte Gelierung, in einer um den Faktor 10^3 verringerten Konzentration innerhalb 5 Stunden Dimerisierung, wie man am Molekulargewicht mit der Methode der Gelfiltration erkannte. Dieselbe Wirkung zeigten Äthinyl-Östradiol, Diäthylstilböstrol und Premarin.

Eine Zentrifugierung mit 12facher Erdbeschleunigung von Thrombin-inkubiertem Plasma erbrachte einen Verlust durch Sedimentation von 77 % des löslichen Fibrins gegenüber vorher, mit Äthinyl-Östradiol einen Verlust von 69 %; die anderen Östrogene wurden mit dieser Methode nicht getestet.

II. Untersuchungen über hämodynamische Veränderungen

Eine Reihe von Untersuchern beschäftigte sich nicht mit den biochemischen, sondern mit den hämodynamischen Veränderungen unter Ovulationshemmern. Goodrich und Wood (76) veröffentlichten 1964 die Studie "Dehnbarkeit peripherer Venen und Geschwindigkeit des venösen Blutflusses während Schwangerschaft oder Behandlung mit Ovulationshemmer". Ihnen war aufgefallen, daß bei Schwangeren oft schon Varizen auftreten, bevor der Uterus durch seine Größenzunahme den venösen Rückfluß aus den Bein- in die Beckenvenen beeinträchtigen kann.

Sie untersuchten 3 Gruppen à 20 Personen: 20 Frauen mit Ovulationshemmer, 20 Schwangere im letzten Trimenon, dazu 20 unbehandelte Kontrollpersonen, und bestimmten bei ihnen plethysmographisch die Dehnbarkeit der Unterarm- und Unterschenkelvenen, und zwar unabhängig vom tatsächlichen Venendruck, mit Aufstellung einer Druck-Volumen-Beziehung. Der Blutfluß als Blutvolumen pro Gewebsvolumen und Zeiteinheit wurde mit der Standard-Venenverschluß-Plethysmographie bestimmt, die Flußgeschwindigkeit errechnete sich indirekt. Unter Ovulationshemmer (und in der Schwangerschaft) ist die Dehnbarkeit der Unterarm- und Unterschenkelvenen signifikant erhöht. Der Blutfluß ist nur in den Venen des Unterarms erhöht. Aus beiden Beobachtungen zusammen ergibt sich eine signifikante Verlangsamung der venösen Strömungsgeschwindigkeit in den Unterschenkelvenen. Da die erhöhte Dehnbarkeit nicht nur die orthostatisch belasteten Beinvenen betrifft, scheint sie hormonal ausgelöst zu sein. Auch Mc Causland e.a. fanden 1961 (136) und 1963 (135) eine erhöhte Venendehnbarkeit (an den Fingerven), während der Schwangerschaft und der lutealen (!) Phase des Zyklus.

Die von Goodrich und Wood erhobenen Befunde wurden später, 1967, von Rieckert e.a. (165) wieder in Frage gestellt.

Dagegen fanden Ryan e.a. (172) eine verstärkte venöse Füllung der Genitalregion und der unteren Körperhälfte unter Ovulationshemmern. Damit verbunden ist eine gesteigerte lokale Antwort auf Venenwanddehnung in Form einer vermehrten Fibrinolyseaktivität, die von Todd (194) durch die "Fibrinolyse-Autographie" objektiviert wurde.

Auswirkungen von Ovulationshemmern auf die Blutviskosität untersuchten 1971 Aronson e.a. (9): Sie bestimmten Viskosität und Hämatokrit bei 25 Frauen mit Sequenzpräparaten und 22 mit Kombinationspräparaten vor und während der Einnahme, im Vergleich zu 12 unbehandelten Kontrollpersonen.

Alle Kontrollpersonen und 39 der 47 Frauen mit Ovulationshemmer zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen beider Parameter. Dagegen fand man bei 5 Personen

mit Sequenz- und 3 Personen mit Kombinationstherapie deutliche Veränderungen: Erstere zeigten eine Erhöhung der Blutviskosität nach 3 Monaten um durchschnittlich 29 %, nach 6 Monaten um 49 % des Ausgangswertes, letztere um 33 bzw. 65 %. Der Hämatokrit stieg bei ersteren um 10 bzw. 18 %, bei letzteren um 9 bzw. 15 %. 4 der Personen mit diesen Veränderungen brachen die Behandlung ab und kehrten innerhalb von 2 Monaten zu Ausgangswerten zurück. Thrombophlebitis trat nur bei einer Frau auf, deren Viskositätsanstieg besonders stark war; nach Absetzen normalisierten sich die erhöhten Werte.

Die Autoren führen die Viskositätserhöhung auf den Anstieg des Hämatokrit zurück - auch Burton (29) fand eine Erhöhung des Hämatokrit - sie kann aber auch teilweise durch Änderung der Serumproteinkonzentrationen bewirkt sein, wovon später noch die Rede sein wird. Die Viskositätserhöhung kann hämodynamisch nicht ohne Folgen bleiben. Laut Dormandy (48) kann eine 30 %ige Viskositätssteigerung den venösen Blutfluß um 60 % senken. Aronson e.a. (9) halten eine Erfassung gefährdeter Frauen durch Bestimmung der Blutviskosität für nützlich.

III. Untersuchungen über Veränderungen der Gefäßwand

Irey, Manion & Taylor berichteten 1969 (100) über "typische vaskuläre Läsionen" bei Frauen mit Ovulationshemmer, eine Studie, die außerordentlich interessant erscheint durch ihre detaillierten Beschreibungen von als einmalig dargestellten Veränderungen, die aber aufs heftigste angefochten wird (70, 91). Aus Leichenmaterial der Jahre 1966 - 68 wurden 20 junge Frauen ausgewählt, die an Thromboembolie gestorben waren und Ovulationshemmer eingenommen hatten, als Kontrollgruppe dienten 22 junge Frauen mit Todesursache Thromboembolie, die Ovulationshemmer nicht eingenommen hatten. Bei den Frauen mit Ovulationshemmer bestanden keine Anzeichen für eine zu Thromboembolie prädisponierende Krankheit.

Die Autoren beschreiben genauestens 3 Typen von mikroskopischen Gefäßveränderungen, die sie bei keiner der Kontrollpersonen wiederfanden, u.a. Endothelhyperplasien.

Sie schließen aus ihren Beobachtungen, daß der Gefäßverschluß eher durch lokal gebildete Thromben als durch Embolisation entstand, daß die Gefäßwandveränderung der Thrombose vorausgeht (in 4 Fällen existierte eine solche Läsion ohne Thrombus), und daß sie sich über mehrere Tage entwickelt; allein der endgültige Verschluß sei ein akutes Ereignis. Die Autoren zitieren Belege dafür, daß viele Gewebe mesenchymalen Ursprungs experimentell auf Steroide mit Hyperplasie reagieren. Gefäßveränderungen durch Sexualhormone finden auch andere Autoren, allerdings nicht spezifisch durch Ovulationshemmer, z.B. Danforth e.a. (43).

Blaustein e.a. (20) fanden 1968 allerdings bei Endometrium-Gefäßen von Frauen mit Ovulationshemmer eine stärkere Endothelhyperplasie als bei Gefäßen in Endometrium-Biopsien von Schwangeren oder bei hyperplastischem oder polypösem Endometrium.

Zu den von Irey e.a. postulierten Gefäßwandveränderungen bringt Hougie (91) folgende Kritik an: Diese Veränderungen seien bei Männern wie bei Frauen ohne Ovulationshemmer beobachtet worden, z.B. bringt ein Pathologielehrbuch von 1958 (175) Beschreibungen mit Illustrationen von ähnlichen Gefäßveränderungen, weshalb diese nicht spezifisch für Ovulationshemmer sein können.

Goldzieher (70) führt 1975 an: Die Autoren hätten sehr wenig Informationsmaterial gehabt bezüglich der klinischen Faktoren, die bei den obduzierten Personen eventuell zur tödlichen Lungenembolie prädisponiert hätten. Es seien nämlich Beweise vorhanden für das tatsächliche Bestehen von solchen prädisponierenden Faktoren bei einigen der Untersuchten. Verschiedene Angiopathien seien vernachlässigt worden. Andere Pathologen beurteilten die histologischen Schnitte als nicht charakteristisch. Außerdem sei das Leichenmaterial sehr stark ausgesucht: Die Quelle war die Registry of Tissue Reactions to Drugs. Irey & Norris berichteten 1973 (101) von weiteren ähnlichen Gefäßläsionen, auch bei Schwangeren und Frauen

im Wochenbett und dehnten ihre Theorie auf "weibliche Fortpflanzungs-Steroide" aus.

Die schwedische Gruppe Almén e.a. (4) berichtet 1975 über Östrogenwirkungen auf die Permeabilität des Endothels der Ratten-Aorta. Das Endothel wurde verschiedenen schädigenden chemischen Substanzen ausgesetzt, und dann jedesmal seine Permeabilität für Silberionen geprüft für östrogen-behandelte und unbehandelte Tiere. Die Werte für Silberionen-Permeabilität sind jedesmal höher für die behandelten Tiere.

Die Autoren schließen daraus auf eine größere Verletzlichkeit und Empfindlichkeit des Gefäßendothels unter Östrogenbehandlung als Grundlage für die Entwicklung einer Thrombose.

IV. Untersuchungen über metabolische Veränderungen

Auch metabolische Veränderungen können Gerinnungslage und Hämodynamik verändern, es ist z.B. bekannt, daß eine relative Verringerung der Albumine zugunsten der Globuline (z.B. bei einer Entzündung) die Erythrozyten-Aggregation fördert und so die Blutviskosität erhöht.

1. Serumproteine

Mendenhall (137) untersuchte 1970 die Wirkungen von Ovulationshemmern auf Serumproteinkonzentrationen. Er bestimmte die 8 Proteine, die elektrophoretisch die größten Fraktionen darstellen, also Albumine, IgG, IgM, IgA, Cöru Plasmin, Transferrin, α_2 -Makroglobulin, α_1 -Antitrypsin, bei 20 Frauen, die seit 2 Monaten bis 2 Jahren Ovulationshemmer einnahmen. Er stellte eine hochsignifikante Abnahme von Albuminen fest, eine schwach signifikante Zunahme von IgM sowie eine starke Zunahme von Cöru Plasmin und α_1 -Antitrypsin; die anderen Proteine lagen in weitgehend unveränderter Konzentration vor.

Ein Vergleich mit Serumproteinen von Schwangeren kurz vor der Entbindung zeigte ähnliche, aber stärker ausgeprägte Veränderungen. Auch Robertson hatte 1967 (167) solche Veränderungen bei Frauen mit Ovulations-

hemmermentdeckt, nämlich gesunkene Albuminwerte und gesteigerte α_1 -Globulinwerte. (Das von Mendenhall beobachtete gesteigerte α_1 -Antitrypsin stellt das hauptsächlichste α_1 -Globulin dar.

2. Kohlenhydrate

Fraglich ist ein Zusammenhang zwischen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels, wie sie unter Ovulationshemmern beobachtet wurden und möglichen Gefäßkomplikationen.

Wynn & Doar (212) verglichen 1966 105 Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, mit 78 Kontrollpersonen und fanden bei ersteren als Gruppe (nicht bei allen Individuen) Symptome eines Steroid-Diabetes: Die Glucose-Toleranz nach oraler und intravenöser Glucose-Gabe war herabgesetzt, der Spiegel an freien Fettsäuren im Mittel höher, (die Pyruvatkonzentrationen und ihre Veränderungen bei Glucosebelastung glichen denen bei Corticoidtherapie oder bei Cushing, weniger denen bei spontanem Diabetes mellitus). Bezüglich der klinischen Bedeutung dieser Veränderungen beriefen sich die Autoren auf Keen e.a. (115), denen zufolge schon asymptomatischer Diabetes mit erhöhter Fallzahl vaskulärer Komplikationen verbunden ist.

Etwas anderer Ansicht ist Goldzieher in seiner Studie über die "Gefahren und Stoffwechselveränderungen, die Ovulationshemmern zugeschrieben werden" (69). Zunächst allerdings zitiert er selbst einige Studien, in denen ähnliche Veränderungen beobachtet wurden, wie sie Wynn & Doar beschrieben, z.B. (103) durch Mestranol reduzierte Glucosetoleranz oder (64) durch Medroxyprogesteron - nicht durch Progesteron und durch andere synthetische Gestagene - gesteigerte Blutzuckerwerte; seine eigenen Untersuchungen jedoch in Zusammenarbeit mit anderen (184, 185), die sich mit Glucosetoleranz, Plasma-Insulin- und Wachstumshormonspiegeln nach über 6jähriger Kombinations- oder Sequenztherapie befaßten, fanden unter Sequenzpräparaten deutlich weniger abnorme Glucosetoleranzen.

Goldzieher selbst untersuchte in prospektiven Studien die Auswirkungen von Sequenztherapie bei Frauen mit diabetischer Familien-Anamnese und fand nach 2 Jahren eine Normalisierung der Glucosetoleranz bei der Gesamtheit der 27 % vorher Abnormen.

Spellacy e.a. (183) fanden einen höheren Insulin-Peak sowie eine verlängerte Latenzzeit bis zum Erreichen des Peaks nach Glucosebelastung. Goldzieher argumentierte (103) 1970: Obwohl die Erforschung der Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels durch Sexualsteroiden sich erst im Anfangsstadium befindet, sei schon offensichtlich, daß diese Veränderungen sich von solchen bei spontanem Diabetes mellitus unterscheiden, und man dürfe deshalb keinesfalls klinische Voraussagen, wie sie für einen Spontandabetes zutreffen, für die durch Ovulationshemmer bewirkte Stoffwechsellage treffen.

Eine teilweise Erklärung für diese Stoffwechsellage fanden mehrere Autoren in Übereinstimmung, z.B. Sandberg e.a. (174): Die Menge an Cortisol-bindendem Globulin steigt wie in der Schwangerschaft; als Ergebnisse des veränderten Gleichgewichts zwischen gebundenem und ungebundenem Cortisol ergeben sich: Die Halbwertszeit zirkulierenden Cortisols ist verlängert, die Menge des zirkulierenden ungebundenen Cortisols ist erhöht. Die Symptome eines Steroid-Diabetes erscheinen also plausibel.

3. Lipide

Auch Veränderungen im Lipidstoffwechsel als Ursache oder förderndes Moment bei Gefäßprozessen wurden diskutiert. Wynn, Doar & Mills (213) fanden bei denselben Versuchspersonen wie in (212) erhöhte Spiegel von Cholesterin, Triglyceriden und Lipoproteinen, die aber nicht mit den Erhöhungen der freien Fettsäuren korreliert waren. Die Korrelation zwischen einer Erhöhung der Serumlipide und der Entwicklung einer Atherosklerose wurde damals, 1966, als sehr eng gesehen (Carlson 1960, Albrink e.a. 1961, Kannel e.a. 1964, Brown e.a. 1965). (30, 1, 108, 26). Mehrere Untersucher fanden signifikante Steigerungen des Gesamt-Cholesterins, der Cholesterinester, der Phospholipide und Triglyceride. - Mit diesen Veränderungen ließe sich auch die Erhöhung der Plättchenadhäsivität erklären. -

Bezüglich einer Erhöhung des Cholesterinspiegels sind die Auffassungen uneinheitlich (28, 154). Furman (61) fand eine Steigerung der Cholesterin-Biosynthese. - Die von Wynn & Doar beobachtete Erhöhung der freien Fettsäuren wurde in anderen Studien bestritten, und 1969 verzichteten die Autoren auf die Aufrechterhaltung dieser Annahme.

Neuerdings wird die These, daß Lipidspiegel-Erhöhungen im Blut einen hohen Risikofaktor für Atherosklerose darstellen, wieder in Frage gestellt. Schon 1970 kritisierte Goldzieher (69), die Postulierung einer Ursache-Wirkungs-Beziehung, die keinesfalls sichergestellt sei, und warnte vor der Annahme, daß alle Lipidspiegel-Erhöhungen, gleich welcher Ursache, atherogen wirken.

V. Aussagekraft der genannten Untersuchungen

Die zahlreichen Untersuchungen über Veränderungen bei Gerinnungs- und Fibrinolyse-Faktoren, bei der Hämodynamik und der Stoffwechsellaage, sind zur Lösung der Fragestellung, ob Ovulationshemmer das Thrombose-Risiko verstärken oder gar selbst eine Thrombose auslösen können, nicht ausreichend, da sie nur eine Seite des Problems beleuchten, nämlich: Was ist meßbar verändert? Ob diese Veränderung überhaupt eine Rolle spielt, ob sie entweder eine Sekundärfolge eines anderen, gegenständig gerichteten Zustandes ist oder selbst als primärer Faktor eine sie voll kompensierende Gegenregulation auslöst, darüber kann meistens nichts ausgesagt werden, bzw. es wird außer Acht gelassen.

Wessler & Yin (208) sowie Genton (63) führen an, meist werde bei der Bestimmung eines Gerinnungsfaktors zwischen der aktiven und der inaktiven Form nicht unterschieden; eine Erhöhung der inaktiven Form bedeutet nicht notwendigerweise beschleunigte Gerinnung.

Hougie (91) führt einige Beispiele dafür an, daß Blutgerinnungsfaktoren-Veränderungen nicht unbedingt die erwarteten Auswirkungen auf die Gerinnung haben müssen, z.B. steigert hartes körperliches Training den Blut-

spiegel von Faktor 8, aber nicht die Thromboembolie-Häufigkeit dieser Personen. - Die physiologischen individuellen Unterschiede in der Konzentration der einzelnen Blutgerinnungsfaktoren können 50 % des Durchschnittswertes nach oben oder unten ausmachen: Diejenigen an der Untergrenze bluten nicht exzessiv, diejenigen an der Obergrenze haben keine besonders hohe Thrombose-Neigung. Individuen mit Mangel an Faktor 12 haben klinisch-chemisch eine längere Gerinnungszeit als ein schwerer Bluter, trotzdem bluten sie nicht exzessiv und können tatsächlich eine erhöhte Thrombose-Neigung haben. Vor allem Goldzieher (70) warnt vor der Verwendung des Begriffs Hyperkoagulabilität, da er erstens nur vage definiert und zweitens irrelevant sei: Ein hypothetischer Zustand, dessen Qualität man nur vermute aus klinisch-chemischen Befunden und der vor allem keine oder fast keine klinische Bedeutung habe, da die mit Labormethoden festgestellten Werte nicht oder nur sehr vereinzelt korrelierten mit tatsächlich klinisch manifesten Symptomen einer Thromboembolie, letztere also weder voraussagen noch bestätigen könnten, wie z.B. Wessler (207) anführt. Ein weiteres wichtiges Argument in diesem Sinne stellt die durch zahlreiche Statistiken (s.u.) bestätigte Beobachtung dar, daß in der Schwangerschaft, wo die Blutgerinnungsfaktoren noch ausgeprägter erhöht sind als unter Ovulationshemmern, dazu die Fibrinolyse nicht verstärkt, sondern abgeschwächt ist, sogar ein geringeres Thromboembolie-Risiko zu finden ist (Drill, 50, Goldzieher, 70) als bei gebärfähigen Nicht-Schwangeren ohne Ovulationshemmer.

VI. Statistische Untersuchungen

Es ist also notwendig, das Problem statistisch anzugehen: eine Population von Frauen mit Ovulationshemmern mit einer Population ohne diese Medikamente zu vergleichen und zu untersuchen, ob eben diese Frauen mit dem hypothetischen Zustand von Hyperkoagulabilität wirklich

zu einem höheren Prozentsatz an Thromboembolie erkranken oder sterben; erst wenn ein solcher zahlenmäßiger Zusammenhang statistisch einwandfrei und unbestritten nachgewiesen ist, darf man von einem Kausalzusammenhang sprechen. Die Statistiken haben also das letzte Wort.

Grundsätzlich gibt es 2 Methoden, einen zeitlichen Zusammenhang zahlenmäßig an größeren Beobachtungseinheiten sicherzustellen und ihn damit der Annahme eines kausalen Zusammenhanges näherzubringen:

1. die prospektive Methode: Die Häufigkeit eines bestimmten Merkmales (hier die Thromboembolie-Häufigkeit) einer Beobachtungseinheit (entweder zufällig ausgewählt oder mit sehr definierten Eigenschaften, also repräsentativ für die Gesamt-Population, über die die Aussage gemacht werden soll) wird verglichen mit der Häufigkeit dieses Merkmals einer ebenso ausgewählten Kontrollgruppe, die sich in genau einer Bedingung von der ersteren Gruppe unterscheidet (diese Bedingung ist hier die Einnahme eines Ovulationshemmers: ja oder nein). Diese Methode ist aufwendig in Bezug auf Zeitdauer und Anzahl der Testpersonen, wenn das Merkmal selten ist, wie z.B. hier.
2. die retrospektive Methode: Sie geht gerade umgekehrt vor: Sie sucht eine Gruppe von Personen, die das Merkmal (hier Thromboembolie) alle zeigen, untersucht die Häufigkeit der Bedingung (hier: Ovulationshemmer oder nicht) im Vergleich zu der Häufigkeit dieser Bedingung bei einer Kontrollgruppe, die das Merkmal (Thromboembolie) nicht zeigt. Diese Methode benötigt wenig Zeit, da sie ja rückschauend urteilt, und einen geringen Aufwand an Testpersonen, da sie ja von einem Kollektiv von Leuten ausgeht, die dieses seltene Merkmal besitzen. Diese Methode ist für statistische und systematische Fehler anfälliger und wird weitaus schärfer kritisiert als die erstgenannte, wovon später noch ausführlicher die Rede sein wird.

1. Retrospektive Studien

a) Morbidität und Mortalität an Thromboembolien, hauptsächlich von Beinvenenthrombosen und Lungenembolien

Die am häufigsten zitierte Studie ist die des Royal College of General Practitioners in England vom Jahr 1967 (168). In England führen eine Anzahl praktischer Ärzte ihr gesamtes Patientengut mit Namen, Alter, Geschlecht und Datum der ersten Konsultation, geordnet nach über 500 Diagnosen: 29 dieser Ärzte nahmen an der Studie teil, 12 davon führten die relevanten Daten seit 1961. Bis Juni 1966 wuchs die Zahl der teilnehmenden Praktiker auf 60. Alle Teilnehmer wurden gebeten, alle bis Ende Juni 1966 behandelten Frauen im Alter von 15 - 49 Jahren zu nennen, die sie wegen einer neuen Episode folgender Krankheiten aufsuchten: Alle oberflächlichen und tiefen Phlebitiden, Thrombophlebitiden und venösen Thrombosen; Lungenembolien; alle arteriellen Thrombosen und Embolien einschließlich derer der Coronarien und Cerebralarterien; sowie sämtliche in Schwangerschaft oder Wochenbett aufgetretenen oberflächlichen und tiefen Phlebitiden und Thrombophlebitiden der unteren Extremitäten und Lungenembolien. Zu jedem Fall wurden aus den Daten desselben Arztes 2 Kontrollpersonen ausgewählt:

- a) die nächste Patientin im Alphabet, die altersmäßig (innerhalb 5 Jahren Differenz) und bezüglich Ehestand (alleinstehend, verheiratet mit und ohne Kinder, getrennt lebend etc.) paßte;
- b) eine Patientin mit denselben Kriterien, deren Arztbesuch aber bedingt war durch eine Krankheit aus einer Liste von mehreren Krankheiten, die ein Praktiker häufig sieht.

Die Geburtenzahl wurde in die Anpassung nicht mit einbezogen, sie war aber, wie sich herausstellte,

bei allen Gruppen ähnlich verteilt. In Interviews wurden genauere Erkundigungen eingezogen u.a. über die Methode der Empfängnisverhütung; wenn Ovulationshemmer, ob zur Zeit der Thromboembolie-Episode und wie lange vorher eingenommen, Name des Präparates, Ausmaß der Episode etc.

Bei einer erfaßten Gesamtzahl von 61 216 Frauenjahren der Altersgruppe 15 - 49 ergaben sich 147 Fälle von Thromboembolie. Von diesen nahmen 17 Ovulationshemmer ein (allerdings nur 11 zur Zeit der Episode: 4 hatten innerhalb eines Monats vorher das Präparat abgesetzt und 2 länger als einen Monat vorher). Von 294 Kontrollpersonen nahmen ebenfalls 17 Ovulationshemmer ein (13 zur Zeit der Episode, 1 bis weniger als einen Monat vorher und 3 hatten schon länger als einen Monat vorher abgesetzt). Eine Signifikanz für diesen Exzeß bei den "Fällen" von $p < 0,05$ ergibt sich für die oberflächlichen Thrombophlebitiden - die den größten Teil aller Thromboembolien bildeten - und für alle venösen Thrombosen zusammengekommen. Für die arteriellen Thrombosen sind die Fallzahlen zu klein, um eine Aussage treffen zu können.

30 Frauen unter den 147 Fällen waren zur Zeit der Episode schwanger oder hatten entbunden, gegenüber einer Zahl von nur 15 unter 294 Kontrollpersonen. Aus dem direkten Vergleich dieser und der o.g. Zahlen schließen die Autoren: "Schwangerschaft und Wochenbett vervierfachen das Thromboembolie-Risiko, Einnahme von Ovulationshemmern verdoppelt es."

Die Verteilung nach Schweregrad der Episode war für alle Methoden der Empfängnisverhütung ähnlich, was die Autoren als Beweis dafür werten, daß Thromboembolie-Fälle bei Frauen mit Ovulationshemmer nicht überproportional berichtet worden seien (sonst müßte bei ihnen eine große Zahl von Berichten über leichte Fälle vorliegen).

Folgende Raten ermittelte das Royal College of General Practitioners: Die Gesamtrate für die beobachtete Bevölkerung lag bei 2,4 Fällen/10³ Frauenjahre. Die Einzelraten variieren stark mit Alter und Geburtenzahl. Am stärksten ist diese Variation für die Gruppe der Schwangeren und Puerperalen, gefolgt von den mit Ovulationshemmern behandelten Frauen, am schwächsten für alle Frauen ohne diese Bedingungen. Für die Schwangeren und Frauen im Wochenbett ist die Durchschnittsrate 8,7, davon für die 1. Altersgruppe (15 - 29 Jahre) 2,2, für die 2. Altersgruppe (30 - 39 Jahre) 11,0, für die 3. (40 - 49 Jahre) 62,7. Für die Frauen mit Ovulationshemmer ist die Durchschnittsrate 4,6 (mit einem Anstieg für die verschiedenen Altersgruppen von 0,9 über 5,6 auf 9,1). Für die Nicht-Schwangeren, Nicht-Puerperalen, Nicht-Ovulationshemmer-behandelten Frauen ist die Durchschnittsrate 1,6, die Raten schwanken je nach Alter von 0,3 bis 3,9.

Die Autoren argumentieren, die Zuverlässigkeit der Ovulationshemmer müsse abgewogen werden gegen Gefahren wie Thromboembolie; dies sei kein Problem bei jungen Frauen mit geringer Geburtenzahl, jedoch gerade schwierig bei denjenigen Personen, wo die hohe Zuverlässigkeit am notwendigsten ist, nämlich bei älteren, kinderreichen (also nachweislich fruchtbaren) Frauen, da ja gerade diese das höchste Thromboembolie-Risiko trifft.

Das Risiko für eine Thromboembolie bei Ovulationshemmern sei gering, geben die Autoren zu, aber "aus emotionalen, sozialen und klinischen Gründen müssen alle selbst noch so geringen Risiken definiert und quantifiziert werden."

Goldzieher greift die verwendeten statistischen Methoden an und wendet selbst andere an, wobei die Signifikanz verschwindet. Außerdem führt er an,

daß sämtliche Durchschnittsraten, v.a. die von $2,4/10^3$ Frauenjahre ohne Ovulationshemmer und $4,6/10^3$ Frauenjahre mit Ovulationshemmer gegenüber den Raten sehr vieler anderer Studien aus dem Rahmen fallen.

Inman & Vessey (98) untersuchten alle Todesfälle des Jahres 1966 in Großbritannien von verheirateten Frauen zwischen 20 und 44 Jahren mit folgenden Todesursachen: Thrombosen oder Embolien der Lungen-, Herzkranz- oder Hirngefäße (und andere periphere Thrombosen). Die ursprünglich gefundene Zahl von 499 reduzierte sich auf 334 identifizierbare Personen mit klarer Todesursache, davon waren 95 Lungenembolien, 209 Herzinfarkte, 20 Hirngefäßverschlüsse. Zu jeder wurden willkürlich 2 - 3 Kontrollpersonen als vorhergehend oder nachfolgend in der Kartei des behandelnden Arztes bestimmt. Die Thromboembolie-Fälle wurden in 3 Kategorien eingeteilt:

- a) keine prädisponierenden Faktoren bekannt,
- b) solche vorhanden, außer wenn Patientin gestorben während
- c) Schwangerschaft oder bis zu 1 Monat nach Entbindung.

Bei Eliminierung der Gruppe c) betrug unter den restlichen 309 tödlichen Fällen der Prozentsatz der Frauen, die Ovulationshemmer eingenommen hatten, 17,2 %, bei der Kontrollgruppe 17,1 %, ein bemerkenswertes Ergebnis, dem aber keine Beachtung geschenkt wurde.

Die Todesfälle wurden aufgeteilt nach Lungenembolie Coronar- und Hirn-Thromboembolie, wobei die Diagnose "cerebrale Thrombosen und Embolien" der I.C.D. (International Classification of Diseases) Nr. 332 entspricht, die keine Unterscheidung zwischen arteriellen und venösen Thrombosen trifft.

Unter den 26 Lungenembolie-Fällen der Kategorie a) (s.o.), bei denen die diagnostische Sicherheit durch Obduktion in 25 Fällen sehr hoch war, fand man 16 Frauen mit Ovulationshemmern, während der erwartete

Wert einer in Alter und Geburtenzahl passenden, auf 26 Personen hochgerechneten Kontrollgruppe, nur bei 4,2 lag. Nach Auftrennung in Altersgruppen ergibt sich in jeder Gruppe Ähnliches. In der Kategorie b) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Bei den Coronar-Thromboembolien der Kategorie a) (die zu 83 % obduziert wurden) nahmen von 84 Personen 18 Ovulationshemmer, der erwartete Wert liegt bei 11,3, die Signifikanz bewegt sich aber mit $p = 0,06$ an der Grenze der Aussagekraft. Werden dagegen 6 Übergewichtige Frauen ohne Ovulationshemmer zur Kategorie b) gezählt - eigentlich ist es unkorrekt, bei Bedarf nachträglich Voraussetzungen abzuändern! - ergibt sich eine Signifikanz von $p < 0,01$. Bei der Kategorie b) waren unter 110 Personen nur 5 Frauen mit Ovulationshemmern und somit signifikant weniger als in der Kontrollgruppe! Bei Vereinigung von Kategorie a) und b) gleicht der beobachtete dem erwarteten Prozentsatz.

Bei den Hirnthrombosen und -embolien liegen die Verhältnisse ähnlich, jedoch die Fallzahlen sind hier so klein, daß die Daten keine Aussagekraft besitzen.

Bei Vergleich der von den Patientinnen eingenommenen Präparate mit Marktzahlen ergab sich kein besonderes Risiko für einzelne Präparate.

Die möglichen Ursachen für Verfälschung des Ergebnisses (possible biases) laufen fast alle auf eine Über-schätzung des Anteils an Frauen mit Ovulationshemmern in der Kontrollgruppe hinaus, was dem Ergebnis zusätzliches Gewicht verleiht, argumentieren die Autoren. Sie errechnen ein relatives Risiko von 7 - 8 für Frauen mit Ovulationshemmern gegenüber solchen ohne Ovulationshemmer, an Lungenembolie oder cerebraler Thrombose zu sterben. Hochgerechnet auf 10^5 Frauen zwischen 20 und 34 Jahren ergibt sich für Frauen mit Ovulationshemmern eine Fallzahl von 1,3, für die Altersgruppe zwischen 35 und 44 von 3,4 Todesfällen/ 10^5

Frauenjahre, die allein der Einnahme von Ovulationshemmern zuzuschreiben seien.

Bei Einbeziehung der Coronarthrombosen ergeben sich Zahlen von 2,2 bzw. 4,5/10⁵ Frauen mit Ovulationshemmern pro Jahr für die beiden Altersgruppen.

Goldzieher (70) bemerkt zu dieser Studie, die Gesundheit der Kontrollpersonen, vor allem die An- oder Abwesenheit von zu Thromboembolie prädisponierender Faktoren, sei nicht untersucht worden. Ferner seien diese 3 - 9 Monate später auf ihre Lebensumstände geprüft worden: während dieser Latenzzeit hätten sowohl der Gebrauch von Ovulationshemmern als auch die Todesrate an Lungenembolie zugenommen, die Rate sich also vermutlich geändert. - Die extrem kleinen Fallzahlen wurden auf die gesamte britische und auch US-amerikanische Bevölkerung extrapoliert und in offiziellen Dokumenten verbreitet.

Mir erscheint es ganz einleuchtend, weshalb die Theorie der Autoren, Ovulationshemmer-Einnahme sei unter den Thromboembolie-Fällen stärker verbreitet, nur auf die nicht-prädisponierten Fälle zutraf, bei den prädisponierten sogar das Gegenteil der Fall war und bei Vereinigung beider Gruppen ihr Anteil an Ovulationshemmern dem der Kontrollgruppe genau glich: Man kann von der Annahme ausgehen, daß Ärzte mit der Verschreibung äußerst zurückhaltend sind bei Vorhandensein von Gefäßkrankheiten, Stoffwechselkrankheiten etc., so daß also in der Kategorie b) sehr wenige Frauen Ovulationshemmer einnehmen. Wenn die Häufigkeit prädisponierender Faktoren in der Kontrollgruppe der in der Patienten-Gruppe ähnlich ist, liegt es nahe, anzunehmen, daß die Ovulationshemmer-Häufigkeit in der nicht nach prädisponierender Faktoren aussortierten Kontrollgruppe zwischen derjenigen in der Kategorie a) (relativ größer) und derjenigen in der Kategorie b) (relativ geringer) liegt, bei Kombination beider

Gruppen jedoch identische Prozentzahlen vorliegen. Diese Studie hat also das Gegenteil von dem nahegelegt, was sie eigentlich beweisen sollte. Man beachte die sehr interessante Tatsache, daß kein retrospektiver Untersucher jemals wieder Personen mit prädisponierenden Faktoren in seine Studie einbezogen hat ...

Vessey & Doll (196) veröffentlichten 1968 ihren Bericht über die Thromboembolie-Morbidität im Zusammenhang mit Einnahme von Ovulationshemmern:

Aus den Aufzeichnungen von 19 Krankenhäusern in London und Umgebung wurden alle Frauen zwischen 16 und 40 Jahren ermittelt, die in den Jahren 1964 - 66 stationär aufgenommen wurden mit den Diagnosen Phlebitis, Thrombophlebitis, Thrombose einer Vene (nicht in Hirn, Herz, Leber und Mesenterium) oder Lungenembolie. Von 399 Patientinnen mit diesen Kriterien wurden 338 ausgeschlossen wegen prädisponierender Faktoren, Schwangerschaft, Zustand nach Operation oder erzwungener längerer Bettruhe. Zu den restlichen wurden aus jeweils demselben Krankenhaus je 2 Kontrollpersonen ausgewählt, die keine der oben genannten Krankheiten aufwiesen, sondern stationär aufgenommen worden waren wegen akuter oder elektiver Operationen oder akuter internistischer Situationen und bezüglich Alter (Differenz höchstens 4 Jahre) und Geburtenzahl (0, 1 - 2 oder ≥ 3) mit den Testpersonen übereinstimmten. Man erhielt so eine Gruppe von 58 Patienten und eine von 116 Kontrollpersonen. Es zeigte sich, daß der Prozentsatz von Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, in der Patientengruppe 45 % betrug gegenüber 9 % in der Kontrollgruppe. Die Autoren untersuchten die Vergleichbarkeit beider Gruppen: Sie stimmten überein in Alter, Geburtenzahl, Religion, Herkunftsland, sozialer Schicht, sie zeigten Unterschiede bezüglich Thromboembolie-Vorgeschichte, Übergewicht und Rauchgewohnheiten:

Von den Patienten wiesen 36 % eine Thromboembolie-Eigenanamnese auf, von den Kontrollpatienten nur 4 %. (Auf-fälligerweise unterschied sich der Anteil an Ovulationshemmern innerhalb der Thromboembolie-Patientengruppe nicht für Frauen mit und ohne Anamnese, d.h. ihre Ärzte betrachteten Thromboembolie-Anamnese nicht als Kontra-indikation für Ovulationshemmer).

Von allen Personen ohne Anamnese hatten wieder die Thromboembolie-Patienten den höheren Anteil an Ovulationshemmer als die Kontrollpersonen (bei denjenigen mit war wegen zu geringer Beobachtungszahl kein Vergleich möglich).

Der Anteil übergewichtiger Frauen war in der Gruppe der Thromboembolie-Patienten höher als in der Kontrollgruppe.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Thromboembolie und Rauchen (s.u.) zeigte sich hier nicht: Unter sämtlichen Personen ohne Ovulationshemmer waren die Thromboembolie-Patientinnen genauso starke Raucher wie die betreffenden Personen aus der Kontrollgruppe; nur in der Untergruppe der Thromboembolie-Patientinnen mit Ovulationshemmer fand sich der größte Anteil starker Raucher. - Die Autoren beschäftigten sich mit der Möglichkeit von Verzerrungen der Daten durch Beeinflussung der Diagnose: Um den Verdacht zu entkräften, daß Frauen mit Ovulationshemmern gründlicher untersucht würden und deshalb die Diagnose Thromboembolie häufiger gestellt würde, wurde die Verteilung von als sicher, wahrscheinlich oder möglicherweise diagnostizierter Thromboembolie untersucht; es ergab sich, daß die meisten sicheren Diagnosen bei den Frauen mit Ovulationshemmer gestellt wurden. (Nach wie vor bleibt folgendem Argument unwidersprochen: Da die Diagnose Thromboembolie vor allem eine Frage des Verdachts und der Gründlichkeit der Untersuchung ist (s.u.), ist die Annahme sehr naheliegend, daß bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, diese Diagnose deshalb häufiger als sicher gestellt wird als bei Frauen ohne Ovulationshemmer, weil bezüglich ersteren der Verdacht vorhanden ist und deshalb mehr aufwendigere und zuverlässigere Untersuchungsmethoden angewandt werden, z.B. Phlebographie).

Eventuell kann die unterschiedliche Familien-Anamnese von Thromboembolie Einfluß auf die Daten gehabt haben: Unter den Thromboembolie-Patienten gab es doppelt so viele Fälle von Phlebitis in der Familien-Anamnese wie in der Kontrollgruppe, zwischen Frauen mit Ovulationshemmer und solchen ohne bestand diesbezüglich kein Unterschied. Diese Daten beruhen aber lediglich auf Erinnerung der Frauen selbst. - Die Autoren berechnen das erhöhte Risiko von Ovulationshemmern für die Entwicklung einer Thromboembolie durch Hochrechnung ihrer verhältnismäßig kleinen Fallzahlen auf die Population der Frauen im gebärfähigen Alter von ganz England: Die jährliche Morbiditätsrate an Thromboembolie beträgt demnach für Frauen ohne Ovulationshemmer $5/10^5$ und für Frauen mit Ovulationshemmer $47/10^5$, also ein zehnfaches Risiko. Diese Zahlen werden von Drill (86) kritisiert, s.u. - Bei 16 Personen mit cerebralen Thrombosen (wovon nur 2 angiographisch gesichert waren) fanden sich 5 Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen. Den Autoren zufolge ist dieses Ergebnis trotz geringer Fallzahl statistisch signifikant. Von den 13 Personen mit Coronarthrombose nahm keine einzige Ovulationshemmer. Der "erwartete" Wert liegt bei 0,7.

Ein Jahr später veröffentlichten dieselben Autoren einen weiteren Bericht (197), der die Daten von 1964 - 66 auf das Jahr 1967 erweiterte mit 26 weiteren Thromboembolie-Patientinnen und 52 passenden Kontrollpersonen. Die Ergebnisse über die Verteilung der Einnahme von Ovulationshemmern waren ähnlich wie 1968 berichtet, nämlich 62 % unter den Thromboembolie-Patienten und 25 % in der Kontrollgruppe. Neues brachte eine Aufschlüsselung der vereinigten Daten bezüglich der Verteilung übergewichtiger Personen: Unabhängig von der Einnahme von Ovulationshemmern waren die Thromboembolie-Patienten um durchschnittlich 4,5 kg schwerer. Das spräche für die Theorie, daß Übergewicht die Entwicklung einer Thromboembolie fördert. Es ergab sich zwischen Rauchen, Thromboembolie und Ovu-

lationshemmern auch insofern keine Verbindung mehr, als die stärksten Raucher nicht mehr unter den Thromboembolie-Patienten mit Ovulationshemmer gefunden wurden, sondern einigermaßen gleich verteilt waren.

Die Höhe des projizierten Bevölkerungsrisikos ist ähnlich. Bei direkter" Risikoabschätzung, also Vergleich zwischen verschiedenen Untergruppen gleichen Alters und gleicher Geburtenzahl bezüglich ihres Ovulationshemmer-Anteils ergibt sich ein relatives Risiko von 6,3 : 1, mit einer Spannweite 95 %iger Wahrscheinlichkeit von 3,4 : 1 bis 11,6 : 1.

Goldzieher (70) hat einige Kritik an Vessey & Doll's Studien von 1968 und 1969 anzubringen: 85 % aller Fälle von Thromboembolie wurden ausgeschlossen wegen prädisponierender Faktoren oder aus anderen Gründen. (Meiner Ansicht nach würden sich auf die Ovulationshemmer-Verteilung der restlichen 15 % sowie auf die der Kontrollgruppe folgende Faktoren sehr stark auswirken: die Auswahl der prädisponierenden Faktoren, die Gleichheit oder Ungleichheit der Diagnosekriterien und der Gründlichkeit der Untersuchung; die Möglichkeit, daß die Ursache für die elektive Operation - die ja zu 40 % den Grund für die stationäre Aufnahme der Kontrollpersonen darstellt - auch ein Grund für den verschreibenden Arzt oder für die Patientin selbst war, keine Ovulationshemmer zu verordnen bzw. einzunehmen).

Goldzieher wendet weiter ein, daß die in der Studie von 1968 berichtete Konzentration starker Raucherinnen in der Gruppe von Thromboembolie-Patienten mit Ovulationshemmern bedeutungsvoll sei: Einen so hohen Anteil starker Raucherinnen würde man bei einer anderen Population nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 7 % finden! Lt. Frederiksen & Ravenholt (59) haben Frauen, die die Pille nehmen und gleichzeitig rauchen, ein 23fach höheres Risiko als Frauen, die weder Ovulationshemmer einnehmen noch rauchen. (Von der Todesrate an beiden Faktoren einzeln schließen Frederiksen & Ravenholt, daß es sicherer sei, die Pille an Automaten zu verkaufen und Zigaretten mit Rezeptpflicht

zu belegen!) Über Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Thromboembolie, Ovulationshemmer und Rauchen wird später noch ausführlicher berichtet. -

Vessey & Doll gaben ein 3,8 bis 11,6faches Risiko für Frauen mit Ovulationshemmer an. Frederiksen & Ravenholt (58) errechneten jedoch ein maximales erhöhtes Risiko von 3,8, basierend auf der Annahme, daß der Unterschied in den Thromboembolie-Todesraten zwischen Männern und Frauen im Anstieg dieser Todesraten (d.h. manchen Statistiken zufolge sterben Frauen in den letzten Jahren zunehmend häufiger an Thromboembolie als Männer) von 1961 - 66 allein auf Ovulationshemmer zurückzuführen sei.

Inman, Vessey, Westerholm & Englund (99) berichteten 1970 in einer englisch-schwedisch-dänischen Gemeinschaftsstudie über Thromboembolie-Morbidität im Zusammenhang mit dem Steroid-Gehalt von Ovulationshemmern.

Zwischen Anfang 1965 und Mitte 1969 wurden von englischen Ärzten 1204 Fälle von Thromboembolie während Einnahme von Ovulationshemmern berichtet mit gleichzeitiger Angabe des Präparatenamens. Aus Schweden kamen aus 4 Jahren 183 Berichte, aus Dänemark aus 1 1/2 Jahren 122 Berichte. Diese Fallzahlen wurden verglichen mit den jährlichen Verkaufszahlen der einzelnen Präparate, die medizinische Marktforschungsinstitute lieferten.

Die Häufigkeitsverteilung von Thromboembolie auf verschiedene Präparate wurden nach 3 Gesichtspunkten untersucht: 1. Typ des Ovulationshemmers, also Sequenz- oder Kombinationspräparat - 2. Dosis und Typ des Östrogens - 3. Dosis und Typ des Gestagens (manche Gestagene haben östrogene Wirkung oder werden zu Östrogenen metabolisiert, andere haben antiöstrogene Wirkung).

Da man anfangs bei Sequenz- und bei Kombinationspräparaten ein Verhältnis von rund 1 ermittelte zwischen dem beobachteten und dem aus Verkaufszahlen ermittelten Wert, beschränkte man sich später auf die Auswertung von Daten über Kombinationspräparate, da für die noch neuen Sequenzpräparate die Fallzahlen zu klein waren, außerdem bei den

frühen Sequenzpräparaten das Gestagen nur an wenigen Tagen eingenommen wurde.

Allgemein ist zu den angegebenen Verhältniszahlen zwischen beobachtetem und erwartetem Wert zu sagen, daß diese bei hohen Fallzahlen, also ab etwa 70, bemerkenswert wenig von 1 differieren, nämlich alle zwischen 0,76 und 1,18 liegen! Für 150 µg Mestranol (bei einer Fallzahl von 6 bis 20) wurde für alle venösen Thrombosen ein Verhältnis von 1,83 ermittelt; für 100 µg Mestranol (bei akzeptabler Fallzahl) 1,18; für die Dosis 75 - 80 (bei Fallzahlen von 7 - 26) 0,93; bei der Dosis 50 erscheinen mir die Fallzahlen von 1 - 8 nicht geeignet, um eine Aussage zu treffen. Die Autoren sehen hier eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung, die aber zusammenbricht, wenn man die Dosis 150 nicht berücksichtigt wegen zu geringer Fallzahlen. Für Äthinyl-Östradiol mit der Dosis 100 µg sind die Fallzahlen inakzeptabel, bei der Dosis 50 mit höherer Fallzahl liegt das Verhältnis bei 0,76. Auch hier sehen die Autoren eine Dosis-Wirkungsbeziehung. - Bei den Fällen von Hirn- und Coronarthrombosen sind die Fallzahlen meistens so klein, daß keine Aussage möglich ist. Die Tatsache, daß für etliche Dosen das Verhältnis von beobachteten zu erwarteten Fällen eine Signifikanz von $p < 0,001$ erreicht, ist laut Drill (49) bedeutungslos: Der X^2 -Test, mit dessen Hilfe die Signifikanz errechnet wurde, sei hier nicht anwendbar, da die Voraussetzungen dazu in dieser Studie nicht gegeben seien.

Die Ergebnisse aus Dänemark und Schweden sind ähnlich, doch wie bei den englischen Daten liegt hier bei den 2 einzigen Gruppen mit akzeptabler Fallzahl das Verhältnis nahe bei 1 (1,12 bzw. 1,19).

Es scheint, als ob bestimmte Gestagene oder bestimmte Kombinationen einen unerwarteten Effekt haben: z.B. die Kombination 100 µg Mestranol mit Norethynodrel (die Fallzahl ist hier nicht sehr hoch) scheint ein niedrigeres Thromboembolie-"Risiko" zu haben als dieselbe Östrogendosis mit Norethisteron oder Ethynodiol, die (bei höherer und zum Teil hoher Fallzahl) eine erhöhte Thromboembolie-

Rate aufweisen (obwohl Norethynodrel, zumindest bei Tieren, östrogene Wirkung hat!). Dagegen hat die Kombination 50 µg Äthinyl-Östradiol mit 2 verschiedenen Dosen von Norethisteron (bei zum Teil ausreichender Fallzahl) eine stark erniedrigte Thromboembolie-Rate. Die Autoren können sich diese Phänomene nicht erklären.

Solche unerwarteten Daten gab es nicht aus Schweden und Dänemark; die oben genannten Kombinationen waren in Skandinavien nicht auf dem Markt.

Die Möglichkeiten für Verfälschung der Daten, die die Autoren selbst anführen, sind zahlreich: Die Berichte von Ärzten, auf denen diese Studie basiert, sind freiwillig: Wie Inman & Vessey 1968 herausfanden, wurden nur 15 % aller Thromboembolie-Todesfälle dem Committee on Safety of Drugs - das auch hier die Adresse der Fallberichte war - gemeldet. Wenn aber nur ein so kleiner Teil von Fällen gemeldet wird, liegt die Vermutung nahe, daß die Auswahl hochgradig ist, daß gewisse Ärzte mehr Fälle berichten als andere, daß sie bei der Verschreibung bestimmte Marken bevorzugen oder bei bestimmten Präparaten, die sie für riskanter halten, aufmerksamer sind etc. Außerdem waren die Ärzte gebeten worden, alle Nebenwirkungen neuer Präparate und nur ungewohnte Nebenwirkungen bekannter Präparate zu melden, was vielleicht eine Überrepräsentation neuer Präparate bewirkt habe. Die Autoren geben an, ihre Daten auf diese möglichen Verzerrungen eingehend untersucht zu haben, dabei sei keine besondere Häufigkeitsverteilung auf bestimmte Ärzte und auch keine Überrepräsentation neuer Präparate gefunden worden.

Die Autoren glauben nicht, daß das beauftragte statistische Institut falsche Marktzahlen lieferte, da andere Quellen, unter anderem das Royal College of General Practitioners, diese bestätigten.

Auch Nanni (143) beanstandete die Tatsache, daß freiwillige Berichte von Ärzten an das Committee on Safety of Drugs nur einen geringen Prozentsatz der tatsächlich aufgetretenen Fälle wiedergaben. Eine Stichprobe von 10 % aller vorkommenden Thromboembolie-Fälle wäre aller-

dings ausreichend, wenn sie zufällig ausgewählt oder aber repräsentativ wäre. Beide Bedingungen seien nicht erfüllt.

Nannis Ansicht zufolge sind die neueren Präparate überrepräsentiert. Man hätte als Vergleichsbasis eine Kontrollgruppe wählen müssen, da die Verwendung von Marktzahlen starke Unsicherheitsfaktoren beinhaltet: Es vergeht Zeit zwischen dem Kauf und dem Auftreten einer Thromboembolie, während dieser Zeit sind neue Präparate auf dem Markt, die die ursprünglichen ablösen; die Patienten wechseln das Präparat, etc.

Wie Drill hält Nanni die Anwendung des X^2 -Tests für unzulässig.

Die Signifikanz verschwindet bei Außerachtlassen der 150 µg-Mestranol-Gruppe (mit niedriger Fallzahl) Bei Vereinigung aller Fälle mit jeweils gleicher Äthinyl-Östradiol- bzw. Mestranoldosis sind die Verhältnisse beobachteter zu erwarteter Fälle ebenfalls nicht mehr signifikant.

Drill (49) kommt in seiner prospektiven Studie über mögliche Dosis-Wirkungsbeziehungen von Ovulationshemmern zu anderen Ergebnissen, s.u. Er bringt zu der Studie von Inman, Vessey, Westerholm & Engelund folgende Argumente vor: Wenn man aus einem Verhältnis von beobachteten zu erwarteten Fällen, das über 1 liegt, auf ein erhöhtes Risiko schließt, muß man konsequenterweise für die Kombinationen mit einem solchen Verhältnis unter 1 einen Schutzeffekt postulieren. Wegen dieses Widerspruchs und anderer "Ungereimtheiten" hält er die Schlüsse von dieser Verhältniszahl auf ein "relatives Risiko" für unstichhaltig. Drills Ansicht nach ist der Vergleich der beiden Östrogene auf Gewichtsbasis inkorrekt, da die pharmakologische Potenz von Äthinyl-Östradiol 1,5 - 2mal größer sei als die von Mestranol. (Goldzieher dagegen (70) weist auf eigene Untersuchungen von 1975 hin (71, 72, 73), denen zufolge Mestranol, das ja im Körper vor Wirkungseintritt erst zu Äthinyl-Östradiol metabolisiert werden muß, beim Menschen

gleiche pharmakologische Potenz hat wie Äthinyl-Östradiol).

Bei Anwendung von zwei anderen statistischen Methoden (anstatt des hier unzulässigen X^2 -Tests) findet Drill keinen linearen Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung. Vessey, Doll e.a. (198) berichteten 1970 über einen Zusammenhang zwischen "postoperativer Thromboembolie und dem Gebrauch von Ovulationshemmern". In denselben Krankenhäusern im Großraum London wie 1968 und 1969 und zusätzlich in Oxford wurden Patientinnen der Jahre 1964 - 67 ausgewählt, die innerhalb eines Monats nach einem chirurgischen Eingriff (nicht nach Entbindung) Venenthrombose oder Lungenembolie entwickelten. Nach Anwendung der früher beschriebenen Auswahlkriterien blieben 129: Von diesen wurden nochmals 92 fallengelassen, da bei ihnen die Umstände der Operation die Empfängnisverhütungspraktiken vorher beeinflussen könnten. Man betrachtete also ein Kollektiv von 30 Frauen, 20 aus London und 10 aus Oxford. Die Kontrollpersonen wurden aus dem früheren Kontroll-Kollektiv in London ausgewählt.

In London ergab sich ein Anteil von 35 % Frauen mit Ovulationshemmern in der Thromboembolie-Patientengruppe gegenüber 10 % in der Kontrollgruppe, in Oxford 50 % bzw. 25 %. (Hier wurden mehr Personen der Jahre 1966 und 1967 erfaßt.) Die Werte für Oxford sind nicht signifikant, aber diejenigen für London und für beide zusammen. Ein Vergleich der Thromboembolie-Patienten mit den Kontrollpersonen ergab: Bei den Thromboembolie-Patienten hatten doppelt so viele eine Thromboembolie-Eigen-Anamnese wie in der Kontrollgruppe. (Wenn man nur alle Personen ohne Anamnese betrachtet, liegen die Ovulationshemmer-Prozentzahlen ähnlich wie beim Vergleich der Gesamtzahlen).

Die Thromboembolie-Patienten waren durchschnittlich um 1,8 kg schwerer als die Kontrollpersonen, aber die Frauen mit Ovulationshemmer waren nicht schwerer als die jeweiligen ohne Ovulationshemmer, so daß man also höchstens den Schluß ziehen kann, Übergewicht fördere Thromboembolie.

Mögliche Verzerrungen der Ergebnisse, so überlegen die Autoren selbst, entstehen durch die mangelnde Zahl diagnostizierter tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien (s.u.). 17 der 30 Patienten mußten nach Entlassung wegen thromboembolischer Komplikationen ein zweites Mal stationär aufgenommen werden! Die Vermutung liegt nahe, daß leichtere Fälle gar nicht registriert wurden.

Die Frauen mit Ovulationshemmer sind vielleicht in der Gruppe der Thromboembolie-Patienten überrepräsentiert, da bei ihnen Thromboembolie wahrscheinlich häufiger diagnostiziert wird: Eine briefliche Befragung von 50 Chirurgen ergab, daß ca. zwei Drittel von ihnen bei einer jungen Frau mit Symptomen tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie routinemäßig nach der Einnahme von Ovulationshemmer fragten! Wenn dieser Verdacht stimmt, müßten die Frauen mit Ovulationshemmer a) intensiver untersucht werden, b) weniger sichere Diagnosen haben. Beides trifft nach einer Untersuchung der Autoren nicht zu.

Das Risiko einer postoperativen Thromboembolie wurde aus den Daten berechnet als 3,8 mal größer bei Einnahme von Ovulationshemmern, so daß die Autoren Absetzen 4 Wochen vor einer geplanten Operation empfehlen (wie es heute in jeder Pillen-Packung zu lesen ist).

Vessey & Weatherall (200) veröffentlichten 1968 einen "Überblick über die Todesstatistiken in England und Wales", in dem sie die Häufigkeitszunahme von Thromboembolie mit derjenigen der Ovulationshemmer verglichen. (Eine Forschergruppe der WHO hatte 1966 (211) in einer Untersuchung über die Thromboembolie-Todesraten in den USA berichtet, die Trends von Frauen im gebärfähigen Alter bis 1964 seien begleitet von parallel ansteigenden Trends der gleichaltrigen Männer. Ähnliches berichtete Swyer (190) über Großbritannien).

Vessey & Weatherall schätzten die Zunahme des Gebrauchs von Ovulationshemmern aus Verkaufszahlen der Apotheken: sie stieg zwischen 1963 und 1967 von 58 000 pro Jahr auf 700 000 pro Jahr. Aus der Ähnlichkeit dieser Werte mit der Zunahme der Todesfälle an Thromboembolie schlossen die Autoren auf die Zahl der "jährlich durch Ovulationshemmer verursachten Todesfälle". Eine "Regressionslinie" verbindet graphisch die einzelnen Zahlen von Thrombo-

embolie-Todesfällen für Frauen und Männer je Jahr. Diese Linie wird ab dem Jahr 1963 steiler, die Differenz zwischen der tatsächlichen Linie ab 1963 und der extrapolierten Linie früherer Werte wird abgelesen als Zahl der Frauen, die pro Jahr an Thromboembolie starben, weil sie Ovulationshemmer einnahmen! Diese Linien erscheinen etwas willkürlich gelegt, die Fallzahlen sind extrem klein. Drill (50) kann aus den angegebenen Daten keinen Unterschied zwischen dem Ansteigen der Raten von Frauen gegenüber dem Ansteigen der Raten von Männern der jeweils gleichen Altersgruppe finden.

In den USA veröffentlichten Sartwell e.a. (176) 1969 eine Studie, die ähnliche Ergebnisse zeigt wie die englischen retrospektiven Studien: von 2648 Frauen, die im Laufe von 3 Jahren in einem von 43 Krankenhäusern in 5 Großstädten wegen Thromboembolie stationär aufgenommen worden waren, wurden 175 (d.h. nur 6,6 %!) ausgewählt, ihre Diagnosen waren Thrombophlebitis, Lungenembolie oder cerebrale Thrombose bzw. Embolie ("Intrakranielle Läsionen" und solche der Carotiden, wobei bei ersteren nicht zwischen arteriellen und venösen Thrombosen unterschieden wird). 2288 Personen fielen den sehr strengen Kriterien für prädisponierende Faktoren "zum Opfer": Außer Schwangerschaft und Puerperium, Trauma oder Operation kurz vorher, Diabetes, Hochdruck, Varizen oder Gefäßkrankheiten (welche auch von den englischen Autoren als Grund für Elimination aus der Studie angesehen wurden), wurden hier auch Rheumatoide Arthritis, Bindegewebskrankheiten, unbehandelte Hyper- oder Hypothyreose, Carcinom, Herzkrankheiten, Fettsucht - d.h. mehr als 15 % Übergewicht - abnorme Hb-Werte, systemische Infektionen, lokalisierte Infektionen, Pneumonie, kleineres Trauma bzw. Entzündung am Ort der Thrombose, ungewöhnliche Belastung oder längere Bettruhe als zu Thromboembolie prädisponierende Faktoren angesehen. Viele andere Personen wurden aus technischen Gründen aussortiert. Zu den restlichen 175 wurden je 2 Kontrollpersonen ausgewählt, passend in Alter (höchstens 5 Jahre Unterschied), Stand, Wohnort, Rasse, Geburtenzahl (0, 1-2,

≥ 3), Krankenhausklasse, die wegen akuter Operation oder einem sonstigen akuten Zustand oder einer elektiven Operation stationär waren. (Diese Kontrollpersonen hatten also gerade jene Krankheiten und Zustände, wegen derer die Thromboembolie-Patienten ausgeschlossen wurden!). Alle Personen wurden interviewt, jedoch die Frage nach Einnahme von Ovulationshemmern war unauffällig "verpackt" durch Fragen nach allen anderen benutzten Medikamenten. Ein Vergleich der beiden Gruppen zeigte, daß sich unter den Thromboembolie-Patienten auffällig viele Schwesternschülerinnen befanden, aber auch ohne diese waren die medizinischen Berufe in dieser Gruppe noch überrepräsentiert.

Die Empfängnisverhütungspraktiken der letzten 2 Jahre waren für beide Gruppen ähnlich, nur bezüglich der Ovulationshemmer gab es Unterschiede: Unter den Thromboembolie-Patienten war der Anteil 38 %, bei der Kontrollgruppe 13 %.

Das in einer "paarweisen Analyse" bestimmte relative Risiko ist das Verhältnis der Zahl von Paaren (1 Thromboembolie-Patient + 1 Kontrollperson), bei denen nur der Thromboembolie-Patient Ovulationshemmer - nämlich 57 - einnimmt, zu der Zahl von Paaren, wo nur die Kontrollperson Ovulationshemmer nimmt - nämlich 13 -: Es betrug 4,4. Die Differenz zwischen 13 und 57, auf die Gesamtzahl von 175 bezogen, ergibt den Anteil der ausschließlich durch die Pille verursachten Thromboembolie-Fälle, nämlich 25 %.

Eine Untersuchung über die Wirkung der Einnahmedauer bis zu 2 Jahren ergab keine Anhaltspunkte für einen Anstieg des Risikos mit zunehmender Einnahmedauer.

- Sequenzpräparate seien gefährlicher, schließen die Autoren aus folgenden Daten: 15 Patienten und keine Kontrollperson nahmen Sequenzpräparate (dagegen 48 : 23 nahmen Kombinationspräparate). Von diesen 15 hatten 7 Lungenembolie, von den anderen 160 Patienten hatten nur 11 Lungenembolie.

Folgende mögliche Verzerrungen führen die Autoren an:

1. Wenn eine Frau, die Ovulationshemmer einnimmt, Thromboembolie entwickelt, sagt ihr oft der Arzt, die Pille sei schuld, daher machen Thromboembolie-Patienten öfters positive Angaben als Kontrollpersonen bezüglich Ovulationshemmer-Einnahme.

2. Wenn der Verdacht richtig ist, daß Frauen, die Ovulationshemmer benutzen, häufiger wegen Thromboembolie stationär aufgenommen werden als andere, müßten unter den leichten Fällen mehr Personen Ovulationshemmer einnehmen als bei den schweren, die in jedem Fall diagnostiziert würden, schließen die Autoren: Das sei aber nicht der Fall.

Die Autoren begründen den Ausschluß von Personen mit prädisponierenden Faktoren damit, daß diese in Krankenhäusern häufig, in der normalen weiblichen Bevölkerung dagegen selten sind. (Außerdem ist es fast unmöglich, in dieser Hinsicht passende Kontrollpersonen zu finden.)

Preston (157) kritisiert vor allem die Sinnlosigkeit der Errechnung eines relativen Risikos in dieser Größenordnung: Das Risiko für eine Frau im gebärfähigen Alter, wegen Thromboembolie ins Krankenhaus aufgenommen zu werden, liegt bei 1 : 1 000. Von dieser ohnehin geringen Zahl von Thromboembolie-Fällen wählt Sartwell nochmals 6,6 % "idiopathische" Fälle aus: es geht also um 6,6 Fälle pro 10^5 gebärfähige Frauen. Von diesen wiederum sind nur zu 25 % Ovulationshemmer verantwortlich zu machen, also 1 1/2 Ovulationshemmer-verursachte Fälle auf 10^5 gebärfähige Frauen. In dieser Größenordnung argumentiert Preston, sei ein relatives Risiko von 4,4 absurd.

Goldzieher (70) führt folgende Kritik an:

1. Die Kontrollgruppe repräsentiert eine Population von Patienten, die trotz Operation, Trauma, Infektion keine Thromboembolie entwickelten, während die "Fälle" in Abwesenheit dieser Bedingungen an Thromboembolie erkrankten. Die beiden Gruppen seien also nicht unmittelbar vergleichbar.

2. Der zahlenmäßige Anteil einzelner Krankenhäuser an den Thromboembolie-Patienten der Studie stand in keinem Verhältnis zu ihrer Bettenzahl.
3. Das relative Risiko schwankte stark von Stadt zu Stadt. Das kann nicht, wie Sartwell e.a. angeben, die Variationsbreite sein, die durch die stichprobenmäßige Auswahl der Kontrollpersonen bedingt sei, da "bei Anpassung bezüglich verschiedener Faktoren keine Rede mehr von Zufallsauswahl sein kann" (Mentel & Haenszel, 131).

Eine Folge-Studie von Stolley e.a. (188) zeigt diese Diskrepanz noch stärker: Bei 10 Städten mit 461 Fällen und 1302 Kontrollpersonen zeigte sich nur in 4 Städten ein signifikant erhöhtes relatives Risiko. (In dieser Studie waren ausnahmsweise auch Personen mit prädisponierenden Faktoren vertreten.)

Goldzieher hält es für denkbar, daß die idiopathischen Thromboembolie-Fälle eine besondere Gruppe darstellen mit

- a) den Kriterien einer "selbst-auswählenden" (self-choosing, s.u.) Population von Frauen mit Ovulationshemmern und
- b) anderen, nach außen nicht erkennbaren Eigenschaften, die zu Thromboembolie prädisponieren, z.B. eine Überempfindlichkeit der Gefäßwand. So wäre eine Assoziation von Ovulationshemmern mit gehäuftem Auftreten von Thromboembolie nicht-kausaler Natur denkbar.

Diesem Argument steht folgendes entgegen: Bei Anwendung von Östrogenen zu anderen Zwecken als zur Kontrazeption (auch bei Männern!) finden sich ebenfalls gehäufte Thromboembolie-Fallzahlen, s.u.

Markush & Seigel (134) veröffentlichten 1969 eine Studie über "Ovulationshemmer und Thromboembolie-Sterblichkeits-Trends in den USA". Die Todesfälle an Thromboembolie werden unterteilt in 3 Zeitperioden:

1951 - 56, 57 - 61, 62 - 66; in 2 Rassen, in 5-Jahres-Altersgruppen zwischen 15 und 64. Die jährliche Veränderung in % zwischen 1962 und 1966 wird für jede Gruppe ermittelt, dann verglichen mit

- a) der Rate von 1957 - 61
- b) der Rate von 57 - 61, korrigiert um die Zuwachsrate für Männer im gleichen Zeitraum,
- c) der Rate von 57 - 61, korrigiert um die Zuwachsrate für Frauen von 57 - 61 im Vergleich zu 51 - 56,
- d) der Rate von Männern von 62 - 66.

Aus den 4 Vergleichen wird ein Durchschnittswert gebildet.

Cerebrale Thrombosen und Embolien (keine Unterscheidung arteriell/venös) nahmen in allen Alters- und Rassen- gruppen ab, nur in den 2 Gruppen der 25 - 29 und 30 - 34 jährigen Farbigen nahmen diese zu um 16 bzw. 25 %; diese letzten Werte beruhen aber auf Fallzahlen unter 20.

Für die Coronarthrombosen zeigte sich bei allen Gruppen eine angedeutete Zunahme, diese Beobachtungen beruhen aber meistens auf kleinen Fallzahlen. Nur bei 4 Unter- gruppen zeigte sich bei allen 4 Vergleichen eine 4-10 %ige Erhöhung.

Phlebitis und Thrombophlebitis der unteren Extremitäten nahm als Todesursache für Frauen beider Rassen in den Jahren 1960 - 66 zu, bei den Männern war nur die weiße Rasse davon betroffen; eine Aufschlüsselung nach Alter erfolgte hier nicht.

Andere Thrombophlebitiden nahmen ebenfalls bei Frauen beider Rassen von 1960 - 66 zu, bei Männern nicht.

Die Zahl der tödlichen Lungenembolien stieg bei den Frauen - ausgeprägter bei den weißen - auf das Doppelte, bei den Männern ebenfalls auf fast das Doppelte.

Andere venöse Thrombosen und Embolien nahmen nur bei den Frauen zu. - Um die Theorie zu stützen, daß die Zunahme an Todesfällen an Thromboembolie einer Zunahme des Gebrauchs von Ovulationshemmern parallel läuft, wurden die Veränderungen der Sterblichkeitsraten bei Frauen auf Übereinstimmung mit dem Verteilungsmuster der Ovulationshemmer in den USA geprüft, d.h. ob

- a) hauptsächlich Frauen im gebärfähigen Alter betroffen sind und

- b) hauptsächlich weiße Frauen, da sie zu einem größeren Prozentsatz Ovulationshemmer nehmen.

Diese Übereinstimmungen trafen zu für alle Todesfälle an Venenkrankheiten und Lungenembolie, nicht aber für Coronar- und Cerebralthrombosen: Bei diesen betrifft der Anstieg nur einzelne Alters- und Rassengruppen, so daß die Autoren hier den Schluß auf eine besondere Gefährdung durch Ovulationshemmer nicht wagen.

Die geographisch variierende Zahl von Thromboembolie bei Autopsierten, also bei relativ sicherer Diagnose, zeige die Wirkung prädisponierender Faktoren. Die Autoren halten es für möglich, daß z.B. die steigende Zahl der entdeckten Lungenembolien vor allem bei Frauen mit der Zunahme des Zigarettenkonsums zusammenhängt, da Lungenembolien hauptsächlich bei Herz- und Lungenkrankheiten klinisch auffällig werden und bei Krankheiten des Respirationstraktes - verstärkt oder provoziert durch Rauchen - entdeckt werden.

Greene & Sartwell (79) befaßten sich 1972 in den USA mit der Frage, ob bei Einnahme von Ovulationshemmern das Risiko einer Thromboembolie nach Operation, Trauma oder Infektion gesteigert sei (in England hatten schon Vessey, Doll e.a. (198) einen solchen Zusammenhang untersucht). Frauen, die nach stationärer Aufnahme anlässlich einer Operation, eines Traumas oder einer systemischen Infektion, oder aber nur nach längerer Bettruhe Thromboembolie entwickelten, wurden aus den Krankenhäusern der Studie von Sartwell e.a. (176) ausgewählt. Andere prädisponierende Faktoren, z.B. chronische Krankheiten, bestanden nicht. Für jeden Fall wurden 1 - 2 Kontrollpersonen ausgewählt, die auch im Schweregrad des Krankheitszustandes mit den Thromboembolie-Patienten übereinstimmten, man erhielt so 133 Fälle und 184 Kontrollpersonen. Wegen Nichtbeantwortung des per Post zugestellten Fragebogens wurde ein Teil der Weißen und wegen zu geringer Restbeteiligung alle Farbigen aussortiert. So bildeten 60 weiße "Paare" die

Untersuchungsbasis. Die Nicht-Antwörter, deren Zahl die Hälfte des ursprünglichen Kollektivs betrug, unterschieden sich nicht bezüglich Alter, Religion, Stand etc. von denen, die (spätestens bei der 3. Aufforderung) geantwortet hatten. Zwischen Test- und Kontrollpersonen ergab sich eine gute Übereinstimmung in Alter, Stand, Geburtenzahl, Einkommen, Ausbildung, Religion, Aufnahmejahr, Schwere des Krankheitsereignisses.

Unter den Unverheirateten ergab sich kein Gewichtsunterschied zwischen Fällen und Kontrollpersonen, bei den Verheirateten waren die Fälle schwach signifikant schwerer. Der Anteil an Ovulationshemmern nahm bei der Kontrollgruppe mit zunehmendem Gewicht stark ab von 50 % auf Null, bei den Fällen weniger stark. Insgesamt waren bei den Übergewichtigen Ovulationshemmer viel stärker vertreten, zusammen mit den folgenden Daten nehmen die Autoren an, daß Übergewicht entweder einen den Effekt von Ovulationshemmern zusätzlich verstärkenden Faktor darstellt oder selbst ein entscheidender prädisponierender Faktor ist. Der Anteil an Ovulationshemmern betrug bei der Testgruppe 35 %, bei der Kontrollgruppe 16,7 % (im Vergleich zu Sartwell e.a. (102): 38,3 % bzw. 13,5 %).

Bei paarweisem Vergleich ergibt sich ein relatives Risiko von 6,5 (mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit $p = 0,007$).

Die Dauer der Einnahme (bei 1/3 aller Personen länger als 2 Jahre) ergab keine Erhöhung des Risikos.

Über einzelne Präparate kann keine Aussage gemacht werden wegen der Unsicherheit der befragten Frauen bei der Angabe des Präparatenamens.

Goldzieher (70) bemerkt, das in anderen retrospektiven Untersuchungen postulierte relative Risiko für Ovulationshemmer, ohne Operation, bewege sich in derselben Größenordnung und schließt daraus, das relative Risiko bei Einnahme von Ovulationshemmern sei unbeeinflusst durch eine vorausgehende Operation etc.

"The Boston Collaborative Drug Surveillance Program"

(164) befaßte sich zu Anfang der 70er Jahre mit Nebenwirkungen von Ovulationshemmern, u.a. mit Thromboembolien: Aus 24 Krankenhäusern im Umkreis von Boston wurden alle 43 Patientinnen zwischen 20 und 44 Jahren mit den Entlassungsdiagnosen Phlebitis, Thrombophlebitis und/oder Lungenembolie gesammelt mit Ausnahme von Frauen mit prädisponierenden Faktoren oder in Situationen, die die Einnahme von Ovulationshemmern ausschließen. Zu diesen 43 Fällen wurde eine Kontrollgruppe von 842 Frauen ohne Thromboembolie mit denselben Bedingungen aufgestellt, es erfolgte aber keine individuelle Anpassung. Bei Gruppierung aller Personen nach Geburtenzahl, Stand, Rauchen und Kaffeetrinken ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen bezüglich der Einnahme von Ovulationshemmern, das heißt, die Frauen mit Ovulationshemmer zeigten keine speziellen Charakteristiken. Der Anteil der Ovulationshemmer unter den Thromboembolie-Patienten betrug 70 % gegenüber 20 % bei den Kontrollpersonen, dieses Verhältnis zeigte sich bei allen Altersgruppen. Das bezüglich des Alters standardisierte relative Risiko beträgt 11. Von den 43 Thromboembolie-Patienten hatten 14 gesicherte Lungenembolie, von diesen nahmen 11 Ovulationshemmer (und waren zwischen 23 und 29 Jahre alt).

Hochgerechnet auf die von diesen Krankenhäusern betreute Bevölkerung ergibt sich eine jährliche Rate an idiopathischer Thromboembolie für Frauen ohne Ovulationshemmer von $0,06/10^3$ Frauen der Altersgruppe 20 - 44, für Frauen mit Ovulationshemmer $0,66/10^3$. Die Werte sind denen von Vessey & Doll (89,90) sehr ähnlich.

Loehry (125) berichtete 1966 über "Lungenembolien bei jungen Erwachsenen". In einem Londoner Krankenhaus wurden aus den Jahren 1954 - 64 94 Patienten unter 40 Jahren mit sicherer Lungenembolie ermittelt, von diesen hatten 62 prädisponierende Faktoren, bei 32 waren solche nicht erkennbar: Seit 1961, also in 3 Jahren, stieg die

jährliche Zahl der "idiopathischen" Lungenembolien von 3 auf 12, die Zahl der "prädisponierten" von 4 auf 10.

Eine Altersabhängigkeit in Form eines Anstiegs ab dem 30. Lebensjahr ließ sich nur bei den Prädisponierten erkennen, ebenso eine Geschlechtsabhängigkeit: nur in dieser Gruppe waren doppelt so viele Männer wie Frauen, unter den idiopathischen Fällen fanden sich gleich viel Männer wie Frauen. Diese Daten deuten an, daß für den Anstieg der "idiopathischen" Fälle von Lungenembolie andere als die bisher bekannten Faktoren verantwortlich sind, und diese sind unabhängig von Alter und Geschlecht.

Die Population dieses Krankenhauses hat in den Jahren 1961 bis 1964 nur unwesentlich zugenommen; über eine eventuelle Überrepräsentation jüngerer Jahrgänge liegen zur Information nur 1 : 10 Stichproben vor, diese deuten an, daß bezüglich Alter, Geschlecht, sozialer Klasse in den Jahren 1961 - 64 keine grundlegende Änderung eintrat. Auch andere Untersucher fanden ein Ansteigen der Zahl von Lungenembolie (46, 141, 159) doch das Neue hier ist das starke Ansteigen der Zahl von Lungenembolie bei scheinbar gesunden jungen Leuten, das nicht nur mit besserer Diagnose zu erklären ist. Übrigens hatte keine der Frauen Ovulationshemmer genommen! Die erhöhte Zahl von Frauen mit Ovulationshemmern unter jüngeren Thromboembolie-Patientinnen, wie sie retrospektive Untersuchungen fanden, kann also einfach auf einen allgemeinen Anstieg dieser Krankheit in dieser Altersgruppe - wie hier - beruhen. Auch die Zahl von Krankheiten der Herzkranz- sowie peripheren Gefäße nimmt zu (dazu gibt der Autor keine Quellen an), die erhöhte Zahl von Thromboembolie kann also ein Teil dieser Erscheinung sein.

b) Zusammenhang der Thromboembolie-Häufigkeit mit dem ABO-Blutgruppensystem

In einer Gemeinschaftsarbeit der Boston University, der Harvard School of Public Health, der englischen und der schwedischen Arzneimittelsicherheitsbehörde und eines

biomathematischen Instituts in London berichteten Jick e.a. (105) 1969 über "venöse Thromboembolie und ABO-Blutgruppe": Eine retrospektive Studie über die Blutgruppen junger Frauen mit Thromboembolie entweder

- a) während Schwangerschaft und Wochenbett oder
- b) während Einnahme von Ovulationshemmern oder
- c) zu anderen Zeiten.

Als Kontrolle dienten z.B. die Daten der Blutgruppenverteilung von großen Kollektiven von Blutspendern.

Es ergab sich ein Defizit an Patienten der Blutgruppe O, das für die Älteren und die jüngeren Nicht-Schwangeren ohne Ovulationshemmer weniger ausgeprägt war als für die Schwangeren und Frauen mit Ovulationshemmern. Dieses Defizit ist signifikant bei 2 bzw. 3 Gruppen von Schwangeren oder Puerperalen, signifikant bei allen Gruppen von Frauen mit Ovulationshemmern.

Lillie & Mink (124) berichteten 1970 über ein ähnliches Ergebnis. Keinen so ausgeprägten Zusammenhang stellten Vogel & Krüger (201) sowie Clarke e.a. (35) fest. - Die Autoren Jick e.a. (105) nennen 2 Befunde, die sich vielleicht mit ihren Ergebnissen in Verbindung bringen ließen:

1. Angehörige der Blutgruppe O haben leicht erniedrigte Werte von Faktor VIII gegenüber solchen der Blutgruppe A (156) - siehe dazu das allgemein über Änderungen der Blutspiegel der Gerinnungsfaktoren Gesagte -
2. Angehörige der Blutgruppe O entwickeln leichter Blutungen als Komplikation eines peptischen Ulcus als Angehörige der Blutgruppen A, B und AB.

c) Rückfallhäufigkeit

Auch mit der Thromboembolie-Rückfallhäufigkeit im Zusammenhang mit der Einnahme von Ovulationshemmern beschäftigte sich die Gruppe um Vessey. Badaracco & Vessey (13) stellten aufgrund früherer Beobachtungen die Hypothese auf, daß Frauen, die während der Einnahme von Ovulationshemmern Thromboembolie entwickeln, nach Absetzen weniger Rückfälle erleiden als Frauen, die an Thrombose erkrank-

ken, ohne daß sie Ovulationshemmer einnehmen. Um diese Hypothese zu testen, wurden die 76 der 84 Thromboembolie-Patientinnen aus den Studien von Vessey & Doll 1968 und 69 (196, 197), unter denen der Ovulationshemmeranteil 50 % betrug, bis Ende 1972 weiterverfolgt. Alle Frauen bis auf 2 hatten nach dem damaligen Thromboembolie-Ereignis die Pille abgesetzt, 1 nahm sie neu (diese 3 zeigten keine Thromboembolie-Rückfälle).

Rückfälle während Schwangerschaft oder Wochenbett traten bei beiden Gruppen, also jenen, die damals Ovulationshemmer genommen hatten und jenen, die keine genommen hatten, gleich häufig auf.

Rückfälle außerhalb Schwangerschaft und Wochenbett traten dagegen bei den damaligen Nicht-Einnehmern insgesamt 19mal auf, bei der anderen Gruppe nur 5mal. Nach 3 Jahren waren 92 % der letzteren Gruppe rückfallfrei, gegenüber nur 64 % bei der ersteren Gruppe, nach 6 Jahren 86 % gegenüber 57 %, diese Differenzen sind statistisch signifikant.

Bei den Patientinnen, die damals keine Ovulationshemmer eingenommen hatten, traten häufiger Mehrfach-Rückfälle auf.

Diese Beobachtungen legen folgende Vermutung nahe (die die Autoren selbst aber nicht aussprechen): Frauen mit unerkannten, zur Thromboembolie prädisponierenden Faktoren, die aufgrund ihrer sonstigen Eigenschaften keine Ovulationshemmer einnehmen, erleben ohne Ovulationshemmer leichter Rückfälle als gesunde Frauen, die nur während der Einnahme von Ovulationshemmern einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind. Dies würde die Theorie stützen, daß Ovulationshemmer die Entwicklung einer Thromboembolie begünstigen. Es widerspricht Goldziehers These, daß Frauen mit Ovulationshemmer gerade durch unerkannte prädisponierende Faktoren, die in irgendeiner Weise mit ihren sonstigen, zur Wahl von Ovulationshemmern führenden Charakteristika verbunden sind, zu Thromboembolie neigen.

Wie man sieht, ist große Vorsicht geboten beim Konstruieren derartiger Zusammenhänge, da man so jede Theorie erklären kann.

2. Prospektive Studien:

Drill & Calhoun (50) berichteten 1968 über eine Anzahl von prospektiven Studien kleineren und größeren Umfangs, die in ihrer Gesamtheit zu anderen Ergebnissen führen als die retrospektiven Untersuchungen.

Die Thrombophlebitis-Fallzahl nicht-schwangerer Frauen im gebärfähigen Alter (ohne Ovulationshemmer; basierend auf Daten von stationären Aufnahmen) beträgt zwischen

0,7 und 1,08 Fällen/ 10^3 Frauen pro Jahr,

davon sind 0,65/ 10^3 Frauenjahre als idiopathisch zu betrachten. Diese Zahlen stammen aus 3 Studien (siehe 50). Die Zahl von 0,05, die Vessey & Doll (196) 1968 ermittelten, erscheint Drill nicht aussagekräftig, da sie auf einer kleinen Auswahl von 32 idiopathischen Fällen beruht, wobei diese Frauen weitere Bedingungen erfüllen mußten: Sie mußten z.B. verheiratet und befragbar sein, korrekte Angaben mußten vorliegen etc.

Die Thrombophlebitis-Fallzahl nicht-schwangerer Frauen im gebärfähigen Alter ohne Ovulationshemmer, basierend auf Daten von Arztbesuchen: In England fand das Royal College of General Practitioners eine Fallzahl von $1,3/10^3$ Frauenjahre, Logan und Cushion (126) 2,2, das Medical Research Council (189) 2,6. In den USA fanden 2 Untersucher (158) Fallzahlen zwischen 1,2 und $3/10^3$ Frauenjahre.

Die Fallzahl postpartaler Thromboembolie beträgt europäischen Untersuchungen zufolge 4 - 21,5 Fälle/ 10^3 Entbindungen, durchschnittlich 10,4. In den USA beträgt sie 2,6 bis 6,4, durchschnittlich $3,1/10^3$ Entbindungen: diese Zahlen gelten für die 4 - 6 postpartalen Wochen, auf 1 Jahr hochgerechnet ergäbe sich eine sehr hohe Zahl.

Die Fallzahl in der Schwangerschaft antepartal: In Europa und den USA liegen die Zahlen ähnlich, aus verschiedenen Studien mit jeweils hohen Fallzahlen ergibt sich ein Mittelwert von

$0,56 \pm 0,15/10^3$ Frauen pro 9 Monate.

Auf 1 Jahr extrapoliert ergibt sich 0,74. Diese Zahl ist niedriger als die für Nicht-Schwangere, sie beträgt nur ein Viertel bis die Hälfte der letzteren Zahl.

Die ersten Berichte über die Behandlung mit Norethynodrel (das bei Tieren östrogene Wirkung zeigt) mit und ohne Mestranol in den Jahren 1956 - 59 nannten keine Fälle von Thromboembolie, solche wurden für diese Kombination erst im Jahr 1961 erwähnt. Sie wurde nach der Einführung zur Behandlung von Menstruationsstörungen in Dosen von 20 mg Mestranol + 70 mg Norethynodrel, ohne Beobachtung von Thromboembolie gegeben. Ab 1959 gab es die ersten größeren Studien über Norethynodrel mit Mestranol, von denen Drill ca. 30 zitiert: 1 Fall von Thromboembolie trat auf in insgesamt 4271 Frauenjahren, also $0,23 \text{ Fälle}/10^3 \text{ Frauenjahre}$. 16 Studien über Norethindron + Mestranol ergaben eine Fallzahl von $0,68/10^3 \text{ Frauenjahre}$. 6 größer angelegte Studien mit zwischen 1083 und 26 000 Frauenjahren Einnahme zeigten Fallzahlen zwischen 0 und 37 Fällen pro 10^3 Frauenjahre mit einem Durchschnittswert von 0,55.

Drill zitiert mehrere Studien, aus denen hervorgeht, daß bei Thrombophlebitis in der Anamnese die Einnahme von Ovulationshemmern das Rückfallrisiko nicht erhöht.

2 Studien (116, 166) entdeckten bei langdauernder, hochdosierter Östrogen-Gestagen-Behandlung eine geringe Fallzahl von Thromboembolie.

Über Lungenembolie-Todesfälle mit und ohne Enovid (Norethynodrel + Mestranol) berichtete das Ad-Hoc-Committee der FDA (56): Im Jahr 1962 starben $1,21/10^5$ weiße Frauen mit Enovid an Lungenembolie, $0,84/10^5$ weiße Frauen ohne Ovulationshemmer, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Burket (unveröffentlicht) fand in Cincinnati $1,13 \text{ Todesfälle}/10^5$ unbehandelte Frauen, Winter (210) im Jahr 1963 $0,74/10^5$ mit Enovid Behandelte. Eine Studie von Hines & Goldzieher (88), die fast 9 000 Frauen in 14 000 Frauenjahren Behandlung mit einem Sequenzpräparat umfaßt, liefert eine Zahl von $0,87 \text{ Fällen}/10^3 \text{ Frauenjahre}$.

Bezüglich der von Vessey & Doll 1968 gefundenen Zahlen sagt Drill: Die Zahl von 0,05 Fällen/10³ Frauenjahre ohne Ovulationshemmer liegt derartig außerhalb aller anderen Schätzungen, daß sie nur für dieses spezielle Kollektiv gelten kann.

Die vom Royal College of General Practitioners für Frauen mit Ovulationshemmer ermittelte Fallzahl von 4,5/10³ Frauenjahre fällt ebenfalls aus der Reihe, sie basiert aber nicht, wie die prospektiven Studien, auf einer großen bekannten Bevölkerung, die Ovulationshemmer einnimmt, sondern auf 16 Patienten mit Thromboembolie und 14 Kontrollpersonen ohne Thromboembolie, die alle Ovulationshemmer einnahmen. Da diese Daten aus den Aufzeichnungen von 29 Ärzten stammen, sind daher wahrscheinlich keine Zufalls-Stichproben. Beachtlich ist, daß die jährlichen Thromboembolie-Zahlen zwischen 1961 und 1965 nicht zu-, sondern leicht abnehmen.

In einem Leserbrief an J.A.M.A. verteidigen sich Vessey & Doll (47) folgendermaßen: Sie hätten nur die selteneren Fälle von tiefer Venenthrombose, nicht die der häufigeren oberflächlichen Thrombophlebitis untersucht. Ihre genaue Auswahl aller nicht prädisponierten Fälle setze eine viel genauere Untersuchung der persönlichen und der Familien-Anamnese voraus als die bloße routinemäßige Prüfung der Krankenhaus-Entlassungs-Diagnosen.

Seltzer (180) kritisiert an der Studie von Drill & Calhoun, daß die Autoren eine Vielzahl von Einzeluntersuchungen zusammenwürfeln und daraus Mittelwerte bilden, während die Diagnosestellung und Personenauswahl unter ihnen stark variieren kann.

Die Studie, die eigentlich alle Schwierigkeiten und Risiken sämtlicher anderer statistischer Untersuchungen zu diesem Thema umgangen hat, nämlich die Studie von Fuertes-de-la-Haba aus Puerto Rico (62) aus dem Jahr 1970, wird von ihren Kritikern mit dem Argument abgelehnt, die Verhältnisse in Puerto Rico seien mit unseren Verhältnissen der weißen Rasse nicht zu vergleichen. Ungeachtet dieses Arguments hat diese Studie einige unschätzbare Vorzüge,

1. Sie stellt ein Experiment mit Zufallszuteilung dar: 9898 Frauen, die Empfängnisverhütung beabsichtigten, waren bereit, die Art der Kontrazeption dem Zufall zu überlassen: der einen Hälfte wurde die vaginale Methode zugeteilt, der anderen Enovid (Mestranol + Norethynodrel). Keine der Frauen hatte vorher Ovulationshemmer genommen.
2. Die Studie umfaßt die Zahl von 10 000 Frauen.
3. Sie umfaßt einen Zeitraum von 8 Jahren. Die Testpersonen wurden jährlich gründlich untersucht, in besonderen Fällen öfter, und alle 2 Monate nach Beschwerden gefragt. Während der 8jährigen Dauer der Studie traten 22 Fälle von Thrombophlebitis auf, (davon 5 im Puerperium). Die restlichen 17 verteilten sich mit 9 auf die Frauen mit Ovulationshemmer und 8 auf diejenigen mit vaginaler Methode. Auf 1 000 Frauen bezogen, ergibt sich eine Fallzahl von 1,8 (nicht pro Jahr, sondern für die Dauer der Studie, wobei die durchschnittliche Verweildauer der Einzelperson in der Studie nicht angegeben wird). Für die Gruppe ohne Ovulationshemmer ergibt sich dafür 1,6. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Wenn man Untergruppen bildet für die einzelnen Jahre der Aufnahme in die Studie, für Alter, Geburtenzahl, Schulbildungsgrad, Familieneinkommen, Dauer der Ehe und Anzahl der Zyklen unter Behandlung, findet man jeweils ein sehr ähnliches Verhältnis von Fallzahlen zwischen Ovulationshemmer und der vaginalen Methode.

Die Berechnung mit einer weiteren statistischen Methode erbrachte dieselben Ergebnisse.

Auch die Autoren fragen sich, ob die Verhältnisse in Puerto Rico vergleichbar seien mit denen aus England und den USA, da Störungen der Blutgerinnung geographisch unterschiedlich verteilt sind, da soziale und kulturelle Faktoren eine Rolle spielen (siehe 27, 133, 181, 182, 191).

Goldzieher (70), der diese Studie für sehr wichtig und stichhaltig hält, stellt über deren Fehlerwahrscheinlichkeit eigene Berechnungen an (allerdings unter der Voraus-

setzung, daß die Puerto Rico-Studie auf die Verhältnisse der weißen Bevölkerung zu übertragen ist): Bei einem Probestumfang von 4965 Behandelten und 4933 Unbehandelten würde ein relatives Risiko von 2,5 oder mehr mit 95 %iger, ein Risiko von 3,0 oder mehr mit 99 %iger Wahrscheinlichkeit entdeckt werden!

Grant (78) veröffentlichte 1969 eine prospektive Studie über "Venenwirkungen von Ovulationshemmern": Über eine Gesamtdauer von 5 Jahren nahmen an die 800 Frauen 34 verschiedene Präparate (manche mehrere), die für beide Östrogenkomponenten in je 3 Gruppen eingeteilt wurden:

- a) Gestagenbetonte Kombinationspräparate
- b) "Ausgeglichene" Kombinationspräparate
- c) Östrogenbetonte, d.h. hier Sequenzpräparate.

Die Häufigkeit aller Beinbeschwerden (Varizen, Wadenkrämpfe) war am höchsten bei den "ausgegliehenen" Kombinationspräparaten, ebenso die Häufigkeit von Phlebitiden und Thrombosen, dagegen am niedrigsten bei den östrogenbetonten Präparaten, bei ihnen kamen keine Thrombosen vor (diese Patientinnen waren im Schnitt nur 2 Jahre in Behandlung mit Ovulationshemmern). Bei den gestagenbetonten Präparaten war die Thromboembolie-Häufigkeit ebenfalls sehr niedrig. Die Gesamthäufigkeit von Thromboembolie betrug hier $9/10^3$ Frauenjahre, also erheblich höher als die von Drill und vom Royal College of General Practitioners geschätzten Zahlen von $1 - 3/10^3$ Frauenjahre. Endometrium-Biopsien unter Behandlung wurden verglichen mit unbehandelten Zyklen: Die (höchstrogendosierten) Sequenzpräparate haben den niedrigsten Anteil an erweiterten Sinusoiden, die gestagenbetonten den höchsten. Diese Zahlen korrelieren aber nicht mit der Verteilung von subjektiven Beinbeschwerden wie Beinkrämpfen, während eine positive Korrelation der letztgenannten besteht mit den Befunden von Stromaverdichtung um die Sinusoide: Die Autorin sieht hier eine mögliche allgemeine Verdickung von Venenwänden mit erschwerter Diffusion saurer Stoffwechselprodukte: Dieser Effekt scheint

nicht vom Hormongleichgewicht abhängig zu sein, sondern spezifisch für jedes einzelne Präparat, also das Ergebnis der Summe der Wirkung des Östrogens und der m.o.w. östrogenen Wirkung des Gestagens.

Allerdings ist hier bei allen "ausgeglichenen" Mestranolkombinationen eine erhöhte Zahl subjektiver (wie Beinkrämpfe) und objektiver (wie Thrombophlebitiden) Venenbeschwerden gefunden worden. Bei 2 Kombinationspräparaten wurde die Wirkung längerdauernder Behandlung erprobt, da alle Fälle von Phlebitis und Thrombose erst nach einem Jahr oder längerer Behandlung auftraten: Alle Parameter-Beinbeschwerden, erweiterte Sinusoide, Stromaverdichtung - nahmen im Lauf von 4 Jahren zu. Einzelne Beispiele zeigen einen sehr suggestiven zeitlichen Verlauf von fortschreitender Sinusoiderweiterung, Stromaverdichtung und Entwicklung von Phlebitis oder Thrombose. Die Autorin vermutet eine zeitliche Kumulation der Veränderungen der Gefäßwände und der Blutgerinnungsfaktoren. Das Ausmaß der Gefäßveränderung scheint abzuhängen von der chemischen Zusammensetzung des Präparates, seiner genauen Dosierung, dem Gleichgewicht von Östrogen und Gestagen, der Empfindlichkeit des Individuums und der Behandlungsdauer.

Wait & Sturtevant (202) berichteten 1970 über ihre Untersuchung des Thromboembolie-Risikos bei "hoch-östrogen-dosierter Sequenztherapie":

Fast 6 000 Frauen zwischen 13 und 50 Jahren wurden über 4 422 Frauenjahre Behandlung mit einem 100 µg Äthinyl-Östradiol enthaltenden Sequenzpräparat verfolgt. 7 Fälle von oberflächlicher Thrombophlebitis traten auf, keine Lungenembolien, keine arteriellen Thrombosen. Die 7 Thrombophlebitiden waren leichte Fälle, alle bildeten sich zurück, auch bei den 3 Patientinnen, die nicht absetzten. 5 der 7 hatten prädisponierende Faktoren, die allerdings in der untersuchten Population häufig vertreten waren. Die Gesamt-Fallzahl betrug $1,6/10^3$ Frauenjahre, die Zahl der idiopathischen Fälle $0,4/10^3$ Frauenjahre.

Die zweite Studie des Royal College of General Practitioners von 1974 (169) ist eine prospektive Studie, die im Jahr 1968 begonnen wurde. 1 400 praktische Ärzte berichteten über 46 000 Frauen, die zur Hälfte Ovulationshemmer nahmen: 15 Monate lang registrierte jeder Arzt jeden Monat die ersten 2 verheirateten Frauen, denen Kombinationspräparate verschrieben wurden, dann 2 verheiratete Frauen, die nie Ovulationshemmer eingenommen hatten und im Alter höchstens 3 Jahre abwichen. Sequenzpräparate und reine Gestagenpräparate wurden damals noch zu wenig benutzt. Ab Dezember 1969 setzten sich in kurzer Zeit die niedrig-östrogendosierten Präparate durch (50 µg Östrogen). Die 2 Gruppen glichen einander in Alter und Sozialschicht, nicht bezüglich Geburtenzahl, Rauchgewohnheiten (die Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, rauchten mehr), bisheriger Gesundheit (die Frauen mit Ovulationshemmer hatten nur ein Drittel bis die Hälfte der Thromboembolie in der Anamnese im Vergleich zu den Frauen, die Ovulationshemmer nie benutzt hatten und die Hälfte der Schlaganfälle.) Frühere Thromboembolien werden, wie sich auch hier zeigt, als Kontraindikation für die Verschreibung von Ovulationshemmern angesehen. Die Populationen wurden für die Parameter, in denen sie sich signifikant unterschieden, vom Computer standardisiert. In dieser Studie wurden nur erste Episoden von Thromboembolie berücksichtigt, außer den Personen mit Thromboembolie-Anamnese schieden auch solche mit vorangegangener Operation oder zur Bettruhe zwingenden Krankheit aus, ebenso alle in Schwangerschaft und Wochenbett.

Die Morbiditätsrate für venöse Beinthrombosen für Frauen mit Ovulationshemmern war $4,64/10^3$ Frauenjahre, für Frauen ohne Ovulationshemmer 2,48, das relative Risiko lag bei 1,87. Die relativen Risiken für einzelne Untergruppen variierten von 1,48 bis 5,66.

Die Morbiditätsraten für "cerebrovascular disease" (umfaßt u.a. sowohl Subarachnoidalblutungen als auch cerebrale Embolien und cerebrale Thrombosen, wobei bei letzteren

zwischen arteriellen und venösen Thrombosen nicht unterschieden wird) liegen insgesamt bei $0,41 (/10^3$ Frauenjahre) für Frauen ohne Ovulationshemmer und $0,10$ für Frauen ohne Ovulationshemmer. Es wurde auch versucht, eine Beziehung zwischen Dosen und Fallzahlen herzustellen: Für die Östrogendosis $50 \mu\text{g}$ liegt die Fallzahl oberflächlicher Beinvenenthrombosen bei $2,28/10^3$ Frauenjahre, für die Dosen $75 - 80 \mu\text{g}$ und $100 - 150 \mu\text{g}$ bei $4,18$ bzw. $4,28$. Für tiefe Venenthrombosen liegt die Fallzahl für die Dosis $50 \mu\text{g}$ bei $1,03/10^3$ Frauenjahre, für die 2 höheren Dosen bei $1,48$ und $1,30$. Ein Trend an höheren Fallzahlen für höhere Östrogendosen ist also nicht erkennbar. Über eine weitere prospektive Studie, nämlich die des Royal Australian College of General Practitioners von 1974 berichtete Grounds (81): Australien hat einen extrem hohen Anteil von Ovulationshemmern in der Population der Frauen im gebärfähigen Alter. 40 Ärzte, geographisch über Australien verteilt, lieferten Daten über die ersten beiden in einem Monat betreuten Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen und über die nächsten 4 altersmäßig passenden ohne Ovulationshemmer. Die Ausfallquote - vorgesehen waren 2 folgende Untersuchungen im Abstand von 1 Jahr - lag bei beiden Gruppen ungefähr gleich hoch bei einem Drittel. Die Ergebnisse waren erstaunlich: die jährlichen Raten von Venenthrombosen waren allgemein sehr hoch, aber für Frauen mit Ovulationshemmern niedriger als für Frauen ohne Ovulationshemmer, und zwar niedriger in jeder Altersgruppe. Für erstere durchschnittlich $7,6/10^3$ Frauenjahre, für letztere durchschnittlich $23/10^3$ Frauenjahre. Allerdings ist unter den Frauen ohne Ovulationshemmern ein wesentlich höherer Anteil älterer Frauen der Altersgruppe $40 - 49$. Da gerade das Alter einen der wesentlichsten thrombosefördernden Faktoren darstellt, ist diese Untersuchung sehr vorsichtig zu betrachten. 1976 veröffentlichten Vessey e.a. (199) den Zwischenbericht einer prospektiven Langzeitstudie, in der seit Mai 1968 an 17 Kliniken 17 000 verheiratete weiße 25-39 jährige Frauen in - bis 1976 - 56 000 Frauenjahren be-

obachtet wurden. Frauen mit prädisponierenden Faktoren waren in der Studie miteingeschlossen. 56 % der Teilnehmerinnen nahmen zu Beginn Ovulationshemmer seit mehr als 5 Monaten, 25 % benutzten ein Scheiden-Diaphragma, 19 % ein IOP. Die Frauen mit Ovulationshemmern nahmen zu 94 % ein Präparat mit 50 µg Östrogen ein, zu 4 % mehr Östrogen, zu 1 % weniger, zu 1 % reines Gestagen.

Unterschiede zwischen den 3 Gruppen:

Die Frauen mit Ovulationshemmern waren jünger und öfter kinderlos als die anderen Gruppen, sie rauchten mehr. Die Gewichtsunterschiede waren gering.

Mortalität: Ergebnisse: Über die 24 Todesfälle können keine statistisch relevanten Aussagen getroffen werden wegen zu niedriger Zahlen.

Morbidität: Die Morbidität an "cerebrovaskulärer Krankheit" ist für die Ovulationshemmer-Gruppe eindeutig höher als für die beiden anderen Gruppen. Unter diesen Begriff fallen so unterschiedliche Krankheiten wie Subarachnoidalblutung, cerebrale Thrombose (keine Angabe, ob arteriell oder venös), cerebrale Embolie und "andere schlecht definierte cerebrovaskuläre Krankheiten").

Für venöse Thrombosen zeigt sich eine aufs Doppelte erhöhte, eben signifikante Fallzahl. Zusätzliche Bedeutung erhält diese erhöhte Rate durch die Tatsache, daß in der Ovulationshemmer-Gruppe weniger als 1 % früher schon Venenthrombosen und nur 1,5 % Varizen gehabt hatten, die anderen Gruppen dagegen zu einem höheren Prozentsatz. Da Venenthrombosen oft rezidivieren und Varizen einen fördernden Faktor darstellen, waren die Frauen mit Ovulationshemmern in dieser Hinsicht weit weniger belastet.

Wird dagegen die Rate venöser Thrombosen nicht nach den Ausgangsbedingungen, sondern unter der aktuellen Empfängnisverhütungsmethode (also zur Zeit des Auftretens der Episode) betrachtet (diese änderte sich gegenüber den Anfangsbedingungen, da im Lauf der Zeit in jeder Gruppe in 12 % der Fälle Sterilisation erfolgte), so ergibt sich eine hochsignifikante 4fach erhöhte Rate für die Frauen mit Ovulationshemmern.

Von den 34 Fällen ereigneten sich 20 ohne Operation oder schweres Trauma, von diesen 18 unter Ovulationshemmern.

Diese Langzeitstudie umfaßt bisher 17 000 Frauen in 56 000 Frauenjahren. Zum Vergleich: Fuertes-de-la-Haba (62) erfaßte 10 000 Frauen in 50 000 Frauenjahren. Beide Studien sind also gleichwertig hinsichtlich der Zahl der behandelten Zyklen. Dagegen stellt die prospektive Studie von Vessey e.a. kein Experiment dar, da alle Teilnehmerinnen die Wahl ihres Empfängnisverhütungsmittels selbst trafen, somit die Ovulationshemmer-Gruppe eine self-choosing group (siehe Seite 90) darstellt, wie bei allen Untersuchungen außer der Puerto-Rico-Studie.

3. Beobachtungen über Thromboembolie-Häufigkeit bei Östrogen-therapie zu anderen Zwecken als zur Empfängnisverhütung

Östrogene werden nicht nur zur Kontrazeption, zur Behandlung von Zyklusstörungen und Klimakteriumsbeschwerden verwendet, sondern auch zur Therapie der Hyperlipidämie nach Herzinfarkt, zur Behandlung des Prostata-Carcinoms und zum Abstillen. Über die Thromboembolie-Häufigkeit bei dieser Art Anwendung von Östrogenen - vor allem deshalb interessant, da (bis auf die Lactationshemmung) ausschließlich auf Männer bezogen - berichten die folgenden Studien.

The Coronary Drug Project Research Group (192) berichtete 1970 über die Nebenwirkungen einer Östrogentherapie, die zu Änderungen des Behandlungsprogrammes führten. Die Hyperlipidämie bei Herzinfarktpatienten wurde mit verschiedenen einzeln verabreichten Medikamenten behandelt, eine Gruppe von 1 119 Männern erhielt täglich 5 mg konjugierte Östrogene seit 1 1/2 Jahren: In dieser Gruppe fand man signifikant mehr Herzinfarkte benignen Ausgangs, Lungenembolien und Thrombophlebitiden, als in der Placebo-Gruppe. (Die Fallzahlen sind allerdings klein!) Die Überzahl tödlicher Herzinfarkte der Östrogengruppe war nur für die Altersgruppe ab 55 Jahre signifikant.

Medikamente oder Placebo waren durch Zufallszuteilung einzelnen Gruppen zugewiesen worden. Die 5 mg-Östrogen-Gruppe und die Placebo-Gruppe zeigten untereinander große Ähnlichkeit (Ein Doppel-Blind-Versuch ließ sich für diese Gruppe nicht effektiv durchführen, da feminisierende Nebenwirkungen auftraten, die Diagnose also eventuell beeinflusst wurde. Eine Überprüfung der Dauer der Krankenhausaufenthalte ergab für die Östrogenbehandelten keine kürzere Dauer, was bei gehäuften falsch positiven Diagnosen der Fall hätte sein müssen. Auch bei den die klinische Diagnose begleitenden EKGs mußte dann die Östrogengruppe weniger sichere Befunde aufweisen, das war aber nicht der Fall.) Den Befund einer erhöhten Rate nicht-tödlicher Herzinfarkte zeigte die 2. Östrogen-Gruppe in der Studie, nämlich mit der halben Tagesdosis von 2,5 mg, nicht.

Oliver (160) berichtete 1967 über eine eigene Untersuchung über eine Dauer von 5 Jahren an 100 Männern nach Herzinfarkt, in der über eine Senkung des Cholesterinspiegels die Wirksamkeit von Östrogenen für die Prognose des Herzinfarkts erprobt wurde: Eine solche Wirksamkeit zeigte sich nicht, doch das Auftreten von Thrombophlebitis und Lungenembolie war viel zahlreicher als bei einer Gruppe, die Lactose erhielt: In 2 1/2 Jahren traten bei den mit Äthinyl-Östradiol behandelten Männern 5 Fälle von Thromboembolie auf gegenüber einem Fall in der Kontrollgruppe, nach 5 Jahren war das Verhältnis 7 : 4. Auch die Anzahl der Schlaganfälle (5) war höher als die der anderen Gruppe (1).

Bailar (14) nannte 1967 eine Studie, in der die Wirkungen und Nebenwirkungen einer Östrogentherapie des Prostata-Carinoms im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden bei ca. 2 200 Patienten erprobt wurde: 300 Patienten in Stadium I oder II bekamen nach Prostatektomie je zur Hälfte Östrogen oder Placebo, 1900 Patienten in Stadium III oder IV wurden per Zufall folgenden 4 Behandlungsmethoden zugeteilt:

- a) Placebo
- b) Orchiektomie
- c) Östrogen (5 mg Äthylstilböstrol täglich)
- d) Östrogen + Orchiektomie.

Die Östrogenpatienten hatten zwar eine geringere Carcinomsterblichkeit, jedoch eine höhere Sterblichkeit an Herzinfarkt und Schlaganfall (über Lungenembolien kann wegen geringer Fallzahl keine Aussage getroffen werden). Eine detailliertere Untersuchung zeigte, daß die leichteren Carcinom-Fälle ohne Östrogen - zumindest in dieser Dosierung - eine geringere Sterblichkeit aufwiesen.

Daniel, Campbell & Turnbull (44) berichteten 1967 über ihre Erfahrungen mit "Thromboembolie im Wochenbett und medikamentösem Abstillen". In den Jahren 1965 und 1966 beobachteten sie 44 Thromboembolie-Episoden bei 9 324 Frauen nach Entbindung. Die Thromboembolie-Rate steigt mit Alter und Geburtenzahl; die Frauen nach medikamentösen Abstillen (mit Diäthylstilböstrol anfänglich 30 - 60 mg täglich, dann 20 - 30 mg täglich) zeigten aber eine signifikant höhere Fallzahl von Thromboembolie (darunter verstehen die Autoren nur tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien mit Notwendigkeit zur Antikoagulantientherapie). Die 8 Fälle von Lungenembolie betrafen nur die Nichtstillenden. Lungenembolie sei in der englischen Geburtshilfe die zweithäufigste Todesursache.

Unter den Stillenden fand man 2,3 Fälle auf 10^3 Geburten, unter den Nicht-Stillenden 5,9 Fälle auf 10^3 Geburten. Bei den Müttern unter 25 Jahren war der Unterschied nicht sehr deutlich, dagegen war bei Müttern ab 25 Jahren mit niedriger Geburtenzahl eine 10fache Rate der Nicht-Stillenden gegenüber den Stillenden zu verzeichnen.

Prädisponierende Faktoren fand man nur in 4 Fällen; wenn man diese außer Acht läßt, ändern sich die Ergebnisse nicht.

4. Berichte über seltenere Lokalisationen venöser Thrombosen

Berichte über thrombotische Verschlüsse der Jugular- und Vertebralvenen sowie der venösen Sinus sind selten. Eine Verlangsamung des venösen Blutabflusses aus dem Gehirn wurde für ein Kombinationspräparat aus Mestranol und Norethynodrel nachgewiesen (94, 96).

Über Gefäßverschlüsse am Auge gibt es auch einige Untersuchungen, z.B. fanden Hollwich e.a. Thrombosen der Retinavenen mit Beeinträchtigung der Optikus-Funktion (89 , 90), ebenso Thiel (193), Chitek & Franceschetti (34). Diese Autoren nehmen einen Kausalszusammenhang an.

Ludwig (127) zitiert Berichte über 10 Fälle von Mesenterialarterien- und Venenverschlüssen. Auch hier sehen viele Autoren einen kausalen Zusammenhang. Ein Fall hatte sogar juristische Folgen: eine 29jährige entwickelte in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von Enovid eine schwere Mesenterial-Venenthrombose, die zu einer ausgedehnten Darmresektion zwang und so Ursache eines Malabsorptionssyndroms wurde. Diese Patientin forderte Schadensersatz von der Herstellerfirma des Präparates! Die Folgen der Postulierung eines Kausalszusammenhangs, der noch nicht bewiesen ist, sind also unübersehbar.

5. Berichte über arterielle Thrombosen

Bis jetzt wurde hauptsächlich über venöse Thrombosen und Lungenembolien gesprochen; auch über arterielle Thrombosen und Embolien gibt es eine Reihe von Berichten (s.u.)

Es gibt auch Untersucher, die sich mit der Häufigkeitsverteilung venöser und arterieller Thromboembolien unter Einnahme von Ovulationshemmer für die Variablen Alter, Zahl der vorangegangenen Schwangerschaften und Dauer der Ovulationshemmer-Einnahme befaßt haben.

Comhaire e.a. (39) fanden keinen Zusammenhang der Art von Thromboembolie (venös bzw. arteriell) mit dem Alter - nur die Lungenembolien waren bei den Frauen unter 30 viel stärker vertreten - dagegen einen signifikanten Zusammenhang mit der Zahl der vorangegangenen Schwangerschaften: Venöse Thromboembolie fanden sich gehäuft bei Frauen ohne oder mit nur einer Schwangerschaft, dagegen zeigten die Frauen mit mehreren Schwangerschaften mehr arterielle Thromboembolien.

Ebenso stellten die Autoren eine signifikante Abhängigkeit von der Dauer der Ovulationshemmer-Einnahme fest: 70 %

der venösen Thromboembolien traten während der ersten 4 Einnahmemonate auf, nur 11 % nach dem 8. Monat, dagegen ereigneten sich die arteriellen Thromboembolien zu 50 % nach dem 8. Monat.

Man könnte aus diesen Ergebnissen vorsichtig schließen, daß arterielle und venöse Thromboembolien auf verschiedenen pathophysiologischen Grundlagen entstehen.

a) Herzinfarkt

Oliver (161) veröffentlichte 1970 einen Bericht über seine Erfahrungen als Kardiologe am Krankenhaus von Edinburgh: In den Jahren 1965 - 69 behandelte Oliver 22 junge Frauen unter 41 Jahren mit Herzinfarkt, wovon die Hälfte Ovulationshemmer einnahm. Als man bei allen Serum-Cholesterin, Triglyceride nach Fasten, Glucose-toleranz bestimmte und die Anamnese erhob, stellte sich heraus, daß 9 der 11 Frauen mit Ovulationshemmern und 10 der 11 ohne Ovulationshemmer prädisponierende Faktoren hatten: z.B. unter den Frauen mit Ovulationshemmer hatten 6 Hypercholesterinämie bzw. Hypertriglyceridämie, 2 Hochdruck (+ Hyperlipidämie), 4 Übergewicht, keine Diabetes, 1 Familien-Anamnese von Angina pectoris, 2 wiederholte Thrombophlebitiden, 8 waren starke Raucher, 2 schwache und nur 1 Nichtraucher. Die Charakteristiken der beiden Gruppen gleichen einander, sie gleichen auch denen einer Gruppe von 15 Frauen vergleichbaren Alters mit Herzinfarkt aus den Jahren 60 - 64, als Ovulationshemmer in England noch nicht breit eingeführt waren.

Der Autor hält die Einnahme von Ovulationshemmern nicht für das auslösende Moment, da 9 der 11 Patienten ihr Präparat schon länger einnahmen, im Schnitt 2 1/2 bis 3 Jahre.

Der Prozentsatz von 50 % Frauen mit Ovulationshemmern ist höher als in der Normalbevölkerung.

Der Autor hält es für möglich, daß Ovulationshemmer die genannten prädisponierenden Faktoren verstärken über

- a) eine Steigerung des Spiegels der Serumlipide (z.B. Wynn, Doar, Mills (213))

- b) eine Senkung der Glucose-Toleranz (z.B. Wynn, Doar (212)
- c) eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks (66, 67, 118 bis 120, 203 etc.)

Zur Unterstützung dieser Theorie wäre eine prospektive Studie notwendig, die zeigt, daß Frauen mit abnormen Werten dieser Parameter während Einnahme von Ovulationshemmern noch größere Abnormitäten entwickeln.

Eine dänische Studie von 1969 über 14 Fälle von Frauen mit Herzinfarkt während Einnahme von Ovulationshemmern (42) sagte aus, prädisponierende Faktoren seien nicht der entscheidende oder ein Faktor für den Herzinfarkt (obwohl die hier gemessenen Parameter nicht bestimmt werden konnten, da 8 erst nach dem Tod identifiziert wurden). Die Einnahmedauer war hier kurz.

Es existiert aber eine Reihe von Berichten über teils sehr genau untersuchte Fälle von Coronarthrombosen bei jungen Frauen unter Ovulationshemmer, bei denen man keine Risikofaktoren finden konnte. (23, 45, 95, 123, 177, 204, 206). Bei den meisten dieser Fälle ist die ungewöhnliche Lokalisation und Ausdehnung des Coronargefäßbefalles auffällig: sie betrifft meist den proximalen Abschnitt des Ramus interventricularis der linken Kranzarterie, während die übrigen Abschnitte nicht pathologisch verändert scheinen.

Bei jungen Frauen im geschlechtsreifen Alter sind ja Herzinfarkte eine Seltenheit. Bis vor kurzem sah man sie kaum ohne einen oder mehrere der heute bekannten Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes, Fettsucht und Rauchen. Die Patientinnen der o.e. Berichte hatten keinen dieser Risikofaktoren aufzuweisen.

Mann e.a. (130) veröffentlichten 1975 eine retrospektive Studie über die Häufigkeit der Ovulationshemmer-Einnahme bei 63 Herzinfarktpatientinnen zwischen 25 und 44 Jahren (Durchschnittsalter 40 Jahre), die in den Jahren 1968 - 72 in einem von 24 englischen Kranken-

häusern stationär aufgenommen worden waren wegen eines laut WHO-Definition sicheren Herzinfarkts (50 Patientinnen) oder (13 Patientinnen) wahrscheinlichen Herzinfarkts.

Für jede Patientin wurden 3 ebenfalls verheiratete Kontrollpersonen ausgewählt, die der gleichen 5-Jahres-Altersgruppe angehörten. Sie waren stationär wegen akuter Infektion oder akuter oder elektiver Operation. Es zeigte sich, daß die Herzinfarkt-Patientinnen einen signifikant höheren Anteil an Ovulationshemmer-Einnahme im letzten Monat vor Aufnahme hatten als die Kontrollpersonen. Das "relative Risiko" liegt hier bei 4,5. Die durchschnittliche Einnahmedauer war für erstere Gruppe auch höher.

Unter den Patientinnen mit Herzinfarkt waren Raucher viel stärker vertreten: Das relative Risiko der Herzinfarkt-Patientinnen gegenüber den Kontrollpersonen lag bei 1,2 für einen täglichen Zigarettenkonsum bis 15, bei 4,1 für 15 - 24 Zigaretten pro Tag, bei 11,3 für mehr als 25 Zigaretten pro Tag.

Die Patientinnen hatten zu einem höheren Prozentsatz Risikofaktoren wie Hochdruck, Diabetes, Präeklampsie (ohne mehr Schwangerschaften aufzuweisen), Fettsucht, erhöhten Lipidspiegel. (In Sozialschicht, Herkunftsland, Geburtenzahl und Anteil noch menstruierender Frauen unterschieden sich beide Gruppen nicht.)

Zur Entscheidung der Frage, ob nicht die bekannten Risikofaktoren statt der Ovulationshemmer-Einnahme die Ursachen des Herzinfarkts gewesen seien, wird der Anteil von Ovulationshemmern bei den Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollpersonen - also das "relative Risiko" - nochmals untersucht nach Standardisierung jeweils eines Faktors. Für Hypertonus, Präeklampsie und Fettsucht bleibt dabei das "relative Risiko" dasselbe, nicht für den Risikofaktor Rauchen, es erniedrigt sich von 4,5 auf 3,2. Bei den Nichtrauchern ist es noch

fast doppelt so hoch, für 1-14 Zigaretten/Tag und ab 15 Zigaretten/Tag vier- bzw. zweifach erhöht.

Für einen nicht nur additiven, sondern multiplikativen Effekt mehrerer Risikofaktoren auf die Coronararterien sprechen folgende Daten: Bei 1 Risikofaktor beträgt das relative Risiko gegenüber Patienten ohne Risikofaktoren 4,2, bei 2 Risikofaktoren 10,3, bei 3 oder mehr Risikofaktoren 78,4! Daher empfehlen die Autoren bei mehr als 1 Risikofaktor andere Methoden der Empfängnisverhütung.

In einer Folgestudie (129) berichten die Autoren über Daten von 14 neuen Patientinnen. Für diese Gruppe allein ergab sich kein signifikantes Ergebnis, aber zusammen mit den früheren Fällen betrachtet, ergeben sich ähnliche relative Risiken.

Mann und Inman (128) berichten 1975 über 219 Todesfälle an Herzinfarkt bei Frauen unter 50 Jahren. Ihre Daten sowie altersmäßig passende Kontrollpersonen stammen aus den Praxen von praktischen Ärzten. Die Häufigkeit der Ovulationshemmer-Einnahme bei den Fällen ist signifikant höher als bei den Kontrollpersonen, die durchschnittliche Einnahmedauer länger. Über Rauchen waren keine Informationen zu erhalten. Unter den Fällen gab es eine größere Zahl von Hypertonikern und Diabetikern als unter den Kontrollpersonen. Trotzdem ergab sich nach Standardisieren dieser Risikofaktoren ein höheres Risiko für Frauen mit Ovulationshemmern. Das traf vor allem für die höheren Altersgruppen zu.

Jain (102) analysiert die Studie von Mann e.a. (130) sehr eingehend, vor allem die Rolle des Risikofaktors Rauchen sowie die Interaktionen der verschiedenen Risikofaktoren untereinander:

Zur Abschätzung des Herzinfarkttrisikos bei Einnahme von Ovulationshemmern bei gleichzeitigem Vorhandensein mehrerer der bekannten Risikofaktoren müsse man erst zeigen, daß für die Personen ohne Risikofaktoren nur

mit Ovulationshemmern das relative Risiko statistisch signifikant ist, bevor man standardisierte Risiken als Indikator für eine tatsächliche Verbindung zwischen Ovulationshemmer und Herzinfarkt benutzen kann. Dies war aber nicht der Fall bei der betreffenden Studie (130).

Das relative Risiko für Ovulationshemmer allein ist statistisch nicht signifikant. Es beträgt 1,5, also nur ein Drittel des Gesamtrisikos und ist niedriger als das relative Risiko für alle anderen Faktoren, einzeln betrachtet. Die Fallzahlen sind allerdings zu klein, um statistische Wertigkeit zu erhalten.

Das relative Risiko für Rauchen allein, ohne Ovulationshemmer, ist aber statistisch signifikant.

Beide Faktoren zusammen, also Rauchen kombiniert mit Einnahme von Ovulationshemmern, ergeben ein relatives Risiko von 11,7, wirken also synergistisch.

Jain errechnet: 53 % dieses Risikos kann dem Rauchen allein zugeschrieben werden, 42 % dem kombinierten Effekt von Pille und Rauchen, nur 5 % den Ovulationshemmern allein.

Er folgert aus seiner Analyse, die Zahlen von Mann e.a. (11) können ausreichend damit erklärt werden, daß 1. Rauchen und Ovulationshemmer synergistisch wirken, 2. durch die Proportionen der Raucher in der beobachteten Population. Dieser Aspekt des komplexen Zusammenhangs sei durch die angewandte Standardisierungsmethode vernebelt worden.

In der Studie von Mann und Inman (128) über tödliche Herzinfarkte waren keine Daten über Rauchgewohnheiten erhältlich. Der Zusammenhang mit dem Rauchen wird in dieser Studie aber ähnlich sein, argumentiert Jain, auch weil hier die relativen Risiken für tödlichen Herzinfarkt denen für nicht-tödlichen ähnlich waren.

Die Folgerungen der Untersuchung von Jain lauten:

1. Die englischen Ergebnisse dürfen nicht auf andere Länder übertragen werden, ohne die Unterschiede in den Rauchgewohnheiten zu berücksichtigen. (Die Food and Drug Administration empfahl den Ärzten in den USA, auf diese Studien hin, Patientinnen über 40 Jahren dringend von der Pille abzuraten).

2. Es gibt anscheinend keine Anzeichen dafür, daß Ovulationshemmer allein das Herzinfarkt-Risiko signifikant erhöht.
3. Ovulationshemmer und Rauchen in Kombination sollte vermieden werden, besonders von den Frauen über 40 Jahre. (Die Konstellation höheres Alter, Ovulationshemmer und Rauchen ist aber noch nicht genau analysiert).

b) Schlaganfall

α) Fallberichte, hauptsächlich über Verschlüsse der A. carotis int. und A. cerebri media

Bickerstaff & Holmes, 2 englische Neurologen (19) berichteten 1967, daß sie in den vergangenen Jahren - viel öfter als früher - einen ungewohnten Typ von Schlaganfall bei jungen Frauen sahen. In den Jahren 1964 - 66 zeigten sich 25 Fälle, die mit Sicherheit auf einen arteriellen Gefäßverschuß deuteten aufgrund ihrer Symptome, u.a. des Fehlens von Blut im Liquor; arteriographisch zeigte sich nur in wenigen Fällen ein vollständiger Gefäßverschuß, oft war nur die Gefäßzeichnung dünner.

Die genannten 25 Fälle ereigneten sich bei scheinbar gesunden jungen Frauen unter 45 Jahren. (Extrapoliert von früheren Jahren wären 1964 - 67 nur 6 - 8 Fälle zu erwarten gewesen). Von diesen 25 nahmen 18 Ovulationshemmer. - Die einzelnen Fallgeschichten zeigen alle ein sehr plötzliches Auftreten und meist vollständige Erholung. Manche zeigten einen suggestiven zeitlichen Zusammenhang zur Einnahme von Ovulationshemmer: Besserung bei Absetzen, Verschlimmerung oder Neuauftreten von Symptomen bei Weiter- oder Wiedereinnahme.

Häufung eines bestimmten Präparats war nicht festzustellen. Die Einnahmedauer variierte von 3 Monaten bis zu 2 Jahren, die Hälfte hatte das Präparat weniger als 9 Monate lang eingenommen. Das betroffene Arteriengebiet war in 12 Fällen die A. cerebri media, - in 2 Fällen beide nacheinander! - in 6 Fällen der circulus arteriosus Willisii. Oft traten vorher warnende Symptome in Form von leichten Ausfällen desselben Gebiets auf.

Die Anamnese ergab bei 4 Patientinnen einen erhöhten diastolischen Blutdruck. Migräne war nicht häufiger als in der Gesamtbevölkerung. Diese Untersuchung erhebt keinen Anspruch darauf, repräsentativ zu sein: Bickerstaffs Interesse für Schlaganfall bei jungen Frauen ist in der Umgebung bekannt; er sieht nur ungewöhnliche Schlaganfälle, wie eben bei jungen Frauen, kann daher nichts darüber aussagen, ob sich die Schlaganfallhäufigkeit generell erhöht hat. Er beruft sich nur auf die Tatsache, daß unter den Frauen unter 45 (ohne Ovulationshemmer) die Zahl der von ihm beobachteten jährlichen Schlaganfälle seit 1954 kaum gestiegen ist (im Schnitt 3), die Zahl bei Frauen mit Ovulationshemmer zwischen 1963 und 66 aber von 0 auf 10 stieg.

Alle beobachteten Verschlüsse waren arteriell. Es bestanden bei der Obduktion keine Anzeichen für der Embolie zugrunde liegende Venenthrombosen. Auch arteriosklerotische Plaques oder Atherome fehlten.

Bickerstaff teilt außerdem die persönliche Erfahrung mit, daß Migräne sich unter Ovulationshemmern oft verschlimmert oder erstmalig auftritt, er nennt 2 sehr suggestive Fälle von zeitlichem Zusammenhang von hemiplegischer Migräne zu Einnahme von Ovulationshemmern.

Aufgrund seiner Beobachtungen empfiehlt Bickerstaff sofortiges Absetzen bei Eintreten von Episoden cerebraler Insuffizienz.

Ludwig (127) nennt zahlreiche Arbeiten über arterielle Verschlüsse der A. carotis interna oder ihrer Äste. Bei nicht wenigen dieser Fälle lagen prädisponierende Faktoren vor, oder waren Entzündungen im Kopfbereich vorausgegangen. Diese Verschlüsse wurden meist nur klinisch-neurologisch diagnostiziert, nicht angiographisch gesichert. Die meisten der berichteten Ausfälle waren reversibel.

Salmon e.a. (173) geben 1968 einen Überblick über die bis dahin entstandene Literatur: sie berichten über 229 Fälle neurologisch-ophtalmologischer Krankheiten

während Einnahme von Ovulationshemmern:

70 Fälle von Schlaganfall bei Frauen mit Ovulationshemmern sind dokumentiert, bei denen sich keine unmittelbare Ursache finden läßt wie Trauma, Bindegewebs- oder Blutkrankheiten etc.

Darunter waren 58 Fälle von Läsionen im Bereich der A. carotis interna oder cerebri media bzw. ohne genau erwiesene Lokalisation, und 12 Fälle von Läsionen der A. vertebralis, basilaris oder cerebri posterior. (Dagegen fanden die Autoren in der Literatur keinen einzigen beschriebenen Fall einer vertebro-basilaren Läsion bei Frauen ohne Ovulationshemmer.)

Offenbar spielt in vielen Fällen die Anamnese eine große Rolle: Von 87 Fällen (mit geklärter Vorgeschichte) von neurologischen und neurologisch-ophtalmologischen Erkrankungen während Einnahme von Ovulationshemmern fand man in 52 Fällen in der Anamnese eine Krankheit, die höchstwahrscheinlich mit dem akuten Ereignis in Zusammenhang stand: Hochdruck, verschiedene Gefäßkrankheiten, vorübergehende ischämische Episoden (transient ischaemic attacks = TIA), verschiedene neurologische Krankheiten, Migräne, Endometriose. Vor allem für die schwerwiegenden Fälle (weniger für die Migräne-Patientinnen) fand man diesen Zusammenhang. In den meisten Fällen waren diese Krankheiten schon vor Beginn der Ovulationshemmer-Einnahme vorhanden, dagegen traten bei 10 von 11 Patientinnen mit TIA diese neu auf.

Von den 15 Patientinnen mit Hochdruck-Anamnese erlitten 13 einen Schlaganfall im Gebiet der A. carotis interna oder cerebri media, ebenso alle 11 mit TIA.

Exazerbation von Migräneattacken unter Ovulationshemmern wurden in 60 Fällen berichtet, Neuauftreten von Migräne in 75 Fällen.

Enzell und Lindemalm (54) berichten 1973 über ihre Beobachtungen aus den vergangenen 5 Jahren an 23 jungen Frauen mit "cerebrovaskulären Läsionen", von denen 14 Ovulationshemmer einnahmen.

Entgegen der allgemeinen Ansicht, daß Schlaganfälle bei jungen Frauen unter Ovulationshemmern lokal thrombotischen Ursprungs sind, fanden die Autoren bei 4 sehr gründlich untersuchten Patientinnen mit Ovulationshemmern - übrigens ohne prädisponierende Faktoren - eindeutige Anzeichen für einen größeren Embolus der A.cerebri media (bewiesen durch Carotis-Angiographie, Hirn- ~~und~~ Szintigramm und die für dieses Ereignis typischen klinischen Symptome). Bei den 5 weiteren genau untersuchten Fällen sowie bei den restlichen Personen war die Diagnose Embolie nicht eindeutig zu stellen. Bei keiner bestand eine Anamnese von schwerem Hochdruck oder einer Herzkrankheit, dagegen hatten einige prädisponierende Faktoren wie leichten Hochdruck, Schwangerschaft. Eine einzige hatte angiographische Zeichen einer Atherosklerose.

Aus den Beobachtungen von Lhermitte e.a. (122), daß bei älteren Leuten die Ursache von Schlaganfällen sehr selten lokale atherosklerotische Thromben der A. cerebri media sind, sondern meistens atheromatöse Läsionen der A. carotis oder Herzinfarkte, schließen die Autoren (54), daß dies umso seltener bei jungen Frauen der Fall sein wird, und nehmen deshalb für alle, auch die nicht genau geklärten Fälle ihrer Untersuchung, einen embolischen Verschluß an. Als Ursprung vermuten sie ein venöses Gefäßbett mit langsamen Blutfluß, vor allem die Lungenvenen. Auch Bickerstaff (16) vermutet embolische Natur der Schlaganfälle bei jungen Frauen mit Ovulationshemmern. Die Angiogramme der beobachteten über 60 Fälle von Episoden cerebraler Ischämie bei jungen Frauen mit Ovulationshemmer lassen darauf schließen. Außerdem war unter diesen 60 Fällen nur eine Nullipara. Der Autor glaubt, in früheren Schwangerschaften sei ein Reservoir von Thromben entstanden.

β) Berichte über Vertebralarterienverschlüsse unter Ovulationshemmern

Laut Ask-Upmark und Bickerstaff (18) haben Vertebral-

arterienverschlüsse - insgesamt gar nicht so selten - im allgemeinen Atheromatose zur Ursache. Fast immer ist die linke Seite befallen. (Dies könnte man sich folgendermaßen erklären: Die rechte A. vertebralis hat aus der A. subclavia eine Art rekurrenten Zustrom mit weniger direktem Auftreffen der Pulswelle, deshalb eine geringere Gefährdung durch Hochdruck über Wandveränderungen zum Atherombeet).

Bei jüngeren Altersgruppen dagegen (unter 35 Jahren) ist der Vertebralarterienverschluß eine extreme Seltenheit. Er nahm aber in den letzten Jahren auffällig zu, vor allem während Einnahme von Ovulationshemmern (Bickerstaff, 17) Ask-Upmark und Bickerstaff (18) fanden 1976, daß er bei Frauen mit Ovulationshemmern viel häufiger rechtsseitig lokalisiert ist, d.h. vermutlich nicht atherosklerotisch, sondern embolisch bedingt ist.

17) Retrospektive Studien über Schlaganfall unter Ovulationshemmern

The Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women berichtete über die Ergebnisse einer retrospektiven Studie (36) 1973 und 1975 (37). Aus 91 Krankenhäusern in 12 amerikanischen Städten wurden die Daten über alle Frauen zwischen 15 und 44 Jahren mit einem ersten Schlaganfall - außerhalb Schwangerschaft und Wochenbett - aus den Jahren 1969 bis 1971 gesammelt. Nach verschiedenen Ausschlüssen blieben 592 von ursprünglich 842, darunter waren 182 thrombotisch bedingte Verschlüsse, von denen wiederum nur 140 befragt werden konnten. Die älteren Jahrgänge waren stärker vertreten. Zu jeder Person wurde eine Kontrollperson aus demselben Krankenhaus gewählt, passend in Rasse und Alter innerhalb von 10 Jahren, sowie eine Kontrollperson aus der Nachbarschaft des Wohnorts.

Der Anteil der Frauen mit Ovulationshemmern variierte mit Rasse und Alter. 42 % aller Patientinnen mit arteriell-thrombotisch bedingtem Schlaganfall nahmen Ovulationshemmer gegenüber 10 bzw. 12 % der Kontrollper-

sonen. Die paarweise Analyse ergab ein relatives Risiko gegenüber den Nachbarschafts-Kontrollpersonen von 8,8; gegenüber den Krankenhaus-Kontrollpersonen von 9,5. (Der einfache zahlenmäßige Vergleich lieferte ein relatives Risiko von 4,1 bzw. 4,4).

Goldzieher (70) bringt dazu folgende Kritik vor:

1. In 4 Städten war der Anteil der Frauen mit Ovulationshemmern niedriger oder gleich groß bei Fällen wie Kontrollpersonen. Diese 4 Städte lieferten immerhin 42 % aller verwertbaren Fälle der Studie!
2. Eine Altersanpassung lediglich innerhalb von 10 Jahren Altersunterschied ist ungünstig, da die Schlaganfall-Häufigkeit in 10 Jahren auf das 2 - 4fache steigt (104).
3. Der Anteil an Ovulationshemmern in der Krankenhaus-Kontrollgruppe variierte zwischen 3,3 und 25 %. (Ihre Diagnosen, wie Urogenital-Erkrankungen, Neoplasmen, psychiatrische Störungen, Gefäß- und endokrine Erkrankungen können in hohem Maße den Gebrauch von Ovulationshemmern beeinflussen, manche sind sogar ausgesprochene Kontraindikationen! Diese Patientinnen geben also nicht den Anteil an Ovulationshemmer-einnehmenden Frauen einer durchschnittlichen Population von Krankenhauspatientinnen an.)
4. In den Kontrollgruppen aus der näheren Umgebung ist zwar der durchschnittliche Prozentsatz mit 15,3 ähnlich wie für die Krankenhaus-Kontrollpersonen, aber von Stadt zu Stadt schwanken diese Zahlen extrem: Zwischen 0 und 31 %, so daß die Unterschiede innerhalb der Kontrollgruppen größer sind als der Unterschied zu den Schlaganfallpatienten selbst.
5. Die Population der Schlaganfall-Patientinnen ist nicht repräsentativ für die gebärfähigen Frauen in den USA, ersichtlich aus der Verteilung von Alleinstehenden; Farbigen; Frauen ab 35 Jahren; von Einkommen und Schulbildung. Alle diese Faktoren beeinflussen entweder die Häufigkeit des Gebrauchs von

Ovulationshemmern oder die des Schlaganfalls. Das relative Risiko einer andersartigen Bevölkerungsgruppe kann ganz anders aussehen, wie z.B. das in den o.g. 4 Städten.

δ) Gegenargumente gegen einen Zusammenhang zwischen Ovulationshemmer und Schlaganfall: Todesraten an Schlaganfall in den USA und an arteriellen Verschlüssen in England

Es existieren andere Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Ovulationshemmer und Schlaganfall zeigen. In der Stadt Rochester in Minnesota sind seit 1945 alle schweren Krankheitsfälle genauestens aufgezeichnet. Aus diesen Daten ermittelten Schoenberg e.a. (179), daß die Todesraten an Schlaganfall zwischen den späten 50er und den 60er Jahren sanken, und zwar für arterielle Infarkte pro 10^5 von 9,3 auf 2,9. (Für alle Schlaganfälle von 27,9 auf 17,2.) Andere Daten zwischen 1966 und 1969 (Whisnant, J.P: 1974, unveröffentlicht) zeigten eine Fortsetzung dieses Trends, der bei Frauen stärker ist. Goldzieher stellt folgende Berechnung an: Wenn man 20 Fälle pro 10^5 Frauenjahre unter den über 35jährigen annimmt bei 15 % Gebrauch von Ovulationshemmern, zusammen mit dem 9fachen Risiko, das die oben erwähnte Studie (36) postuliert, sollte die Fallzahl um $43/10^5$ Frauenjahre ansteigen.

Comer e.a. (38) kamen in Bakersfield, Californien, zu ähnlichen Daten wie Schoenberg e.a. (149) über Rochester berichten.

Swyer (190) zitiert eine Studie über arterielle Verschlüsse, die Illis e.a. (97) 1965 in einem Londoner Krankenhaus durchführten: An den Jahresraten zwischen 1955 und 65 zeigte sich keine Erhöhung der Zahl arterieller Verschlüsse.

Swyer führt weiter aus:

In den USA, wo 1964 schätzungsweise 10 % der 40 Millionen Frauen im gebärfähigen Alter Ovulationshemmer einnahmen, veränderte sich die jährliche Todesrate an Schlaganfall für diese Altersgruppe von 1954 bis 64

nicht. (Schlaganfälle sind sogar eine häufige Todesursache bei Frauen im gebärfähigen Alter in den USA, wie Todesstatistiken des Jahres 1960 zeigen - vor Einführung der Pille:

In der Häufigkeit der Todesursachen steht Schlaganfall an 4. bis 6. Stelle bei weißen Frauen zwischen 25 und 40 Jahren und an 1. und 2. Stelle bei farbigen Frauen derselben Altersgruppe!)

6. Ovulationshemmer und Hochdruck

Da ein großer Anteil arterieller Thrombosen durch Hochdruck bedingt ist, liegt der Gedanke nicht ganz ferne, Ovulationshemmer könnten über die Entwicklung eines Hochdrucks die Entstehung von arteriellen Thrombosen begünstigen. Tatsächlich liegen zahlreiche Berichte vor, wonach die Einnahme von Ovulationshemmern eine Hochdruckkrankheit verursacht oder verschlimmert hat (33, 41, 66, 67, 75, 83, 117, 118, 119, 162, 163, 170, 195). Die Häufigkeitsangaben über Hochdruckkrankheit unter Einnahme von Ovulationshemmern schwanken zwischen wenigen Prozenten (z.B. 75, 117) bis 18 % und mehr (z.B. 41, 195, 205). Diese Zahlen hängen natürlich stark vom Maßstab für "Hochdruck" ab. Bei konservativem Maßstab ergeben sich Zahlen von ca. 5 % (z.B. 162, 169).

Höher dagegen liegen die Prozentangaben natürlich für milde Hypertonie innerhalb "normaler Grenzen". Da die Lebenserwartung am höchsten ist für den niedrigsten Blutdruck, der eben noch mit ausreichender Zirkulation vereinbar ist, können einige Jahre milden Hochdrucks die Lebenserwartung einer Frau durchaus senken.

Die Ovulationshemmer-Hypertonie ist möglicherweise die Folge der von mehreren Untersuchern gefundenen Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus durch Östrogene (15, 41, 118, 120, 145, 205 und einige andere), eventuell auch durch Gestagene (145). Diese Stimulation wird normalerweise kompensiert, nicht dagegen z.B. bei gesteigerter Stimulierbarkeit der Reninsekretion bei der labilen juvenilen Hypertonie.

Auch bei familiärer Vorbelastung (Hypertonie, Gicht, Diabetes, Fettsucht) ist die Blutdruckerhöhung unter Ovulationshemmer, ebenso wie beim essentiellen Hochdruck, häufiger (z.B. 120). Ferner wurden gleichartige Reaktionen bei Blutsverwandten beobachtet, außerdem tritt manchmal eine essentielle Hypertonie Jahre nach der Ovulationshemmer-Hypertonie auf (41, 120). Alle diese Beobachtungen lassen auf eine durch Ovulationshemmer ausgelöste frühzeitige Manifestation einer essentiellen Hypertonie schließen.

Der durch Ovulationshemmer verursachte Hochdruck ist nach Absetzen des Präparates reversibel, allerdings langsam. Bei Wiederaufnahme der Medikation steigt der Blutdruck wieder, fanden Laragh e.a. (120).

Außer dem vasokonstriktorischem Effekt über den Renin-Angiotensin-Mechanismus könnte ein zweiter Effekt die Blutdrucksteigerung bewirken, nämlich die Natrium-retinierende Wirkung von Östrogen: In Tierexperimenten wurde ein direkter Östrogeneffekt auf die Tubuli nachgewiesen (106), der vom Mineralocorticoideffekt unabhängig ist.

Laragh (119) empfiehlt bei Hochdruck-anfälligen Frauen die Zugabe zum Ovulationshemmer von Spironolacton und/oder Propranolol (unter Ausnützung von dessen Hemmwirkung auf die Reninsekretion).

Girndt (66) und Laragh (119) empfehlen regelmäßige häufige Blutdruckkontrollen vor allem zu Anfang der Ovulationshemmer-Medikation, Absetzen bei Entwicklung eines Hochdrucks, Vorsicht besonders bei familiärer Vorbelastung, bei exzessiver Gewichtszunahme oder Flüssigkeitsretention in der Zyklusanamnese ohne Ovulationshemmer. Bestehender Hochdruck soll Kontraindikation sein.

Ob die Ovulationshemmer-Hypertonie die Basis für die beobachteten arteriellen Thrombosen darstellt, ist ungeklärt. Tatsache ist, daß in vielen Fällen arterieller Thrombosen bei jungen Frauen kein erhöhter Blutdruck feststellbar ist.

VII. Ovulationshemmer und Zigarettenrauchen

Eine weitere Facette des möglichen Zusammenhangs von Ovulationshemmern und Thromboembolie ist die Verbindung

mit dem Zigarettenrauchen. Sowohl Vessey & Doll 1968 (196) wie die Studien des Royal College of General Practitioners von 1967 und 1974 (168, 169) zeigen, daß sich unter den Frauen mit Ovulationshemmern gehäuft starke Raucherinnen finden.

Kay, Smith und Richards (114) berichten 1969, nach einjähriger Dauer der letztgenannten Studie, über die Verhältnisse bei 17 000 Frauen mit Ovulationshemmern und 15 000 Kontrollpersonen: es fand sich ein hochsignifikantes Defizit von Nichtrauchern und ein ebensolcher Exzeß von starken Rauchern unter den Ovulationshemmer-behandelten Frauen, diese Beobachtung war für alle Gruppen mit unterschiedlichem Alter, Geburtenzahl und Sozialschicht signifikant.

Vessey & Doll nahmen 1969 aufgrund neuer, abweichender Daten ihre Aussage von 1968 über eine Verbindung von Ovulationshemmern und gehäuften starken Zigarettenkonsum zurück. -

Frederiksen und Ravenholt (59) errechneten aus den Daten von 1964 - 67 von Vessey & Doll neue Ergebnisse: Für Frauen, die gleichzeitig Ovulationshemmer einnehmen und rauchen, besteht ein 23fach erhöhtes Risiko gegenüber denjenigen, die beides nicht tun.

In einer späteren, ausführlicheren Arbeit über Thromboembolie im Zusammenhang mit Ovulationshemmern und Rauchen analysierten Frederiksen & Ravenholt (58) nochmals die Daten von Vessey & Doll, fanden diesmal aber keine signifikanten Zusammenhänge. Die Autoren konnten keine eindeutigen Aussagen darüber machen, ob Rauchen das durch Ovulationshemmer verursachte Thromboembolie-Risiko potenziere, empfahlen es aber, nicht gleichzeitig Ovulationshemmer zu nehmen und zu rauchen.

Über einen Wirkungsmechanismus von Nikotin bei der Entstehung venöser Thrombosen gibt es wenig Vorstellungen, Theorien wurden hauptsächlich aufgestellt für die Wirkung bei Coronarthrombose und peripheren arteriellen Thromben. Über einen kausalen Zusammenhang zwischen Nikotin und der coronaren Herzkrankheit scheinen sich

die meisten Autoren einig zu sein (8). Über eine sehr suggestive Verbindung zwischen Rauchen und arterieller Verschußkrankheit auch der Extremitäten berichtet Wilbert 1971 (209).

Eine Zunahme der Adrenalin ausschüttung wird beobachtet, z.B. von Schievelbein (178). Die dadurch bewirkten hämodynamischen Veränderungen können auf die Dauer Gefäßwandläsionen hervorrufen. Änderungen der Lipidspiegel im Serum, der Gerinnungs- und Strömungsverhältnisse, die alle 3 durch Nikotin beeinflusst werden, werden diskutiert (65).

In einem Experiment untersuchten Schoendorf, Wilkening & Cliffton (179 a) die Wirkungen von intensivem Zigarettenrauchen auf die Blutgerinnung nach 12stündigem Fasten ohne Rauchen. Bemerkenswerterweise waren die Veränderungen der Blutgerinnung bei derjenigen Gruppe ausgeprägter, deren Zigaretten weniger Nikotin und weniger Teer enthielten: die Silikongerinnungszeit war zuerst verkürzt, später verlängert; im Thrombelastogramm zeigte sich ein früheres Einsetzen der Fibrinbildung. Die Plättchenzahl war vermindert (dieser Effekt trat bei der Gruppe mit höheren Nikotin- und Teerwerten jedoch kaum meßbar auf.)

Mit der Wirkung des Zigarettenrauchens auf die Plättchenfunktion beschäftigten sich mehrere Autoren:

Grignani e.a. (80) fanden 1977 eine Abhängigkeit der Wirkung vom Alter des Rauchers: 12 gesunde Personen von 20 - 40 Jahren, 10 gesunde von 43 - 72 Jahren und 10 Patienten mit "cerebrovaskulärer Krankheit", die alle mehr als 20 Zigaretten pro Tag rauchten, wurden vor und nach Konsum von 2 Zigaretten untersucht auf Plättchenzahl, ADP-induzierte (also nur von den Plättchen selbst, nicht von anderen Gerinnungsfaktoren abhängige) Aggregation, und Plättchen-Klebrigkeit. Die Ausgangswerte glichen einander. Während die Plättchenzahl unverändert blieb, stiegen Aggregation und Klebrigkeit der Plättchen signifikant an, und zwar nur bei den jungen Probanden.

Ein Ansteigen der Plättchenklebrigkeit hatten 1965 schon Ashby e.a. (10) bei Studenten beobachtet, während Murchinson und Fyfe (142) dieses an 37 - 67jährigen Personen nicht feststellten.

Kauchtschischvili e.a. (109) zeigten 1973, daß hämodynamische Veränderungen nach Rauchen bei jungen Personen stärker ausgeprägt sind.

Steinmann (187) berichtet 1975, bei jüngeren Patienten seien für Atheromathose und Thrombose die hauptsächlichen Risikofaktoren Hyperlipidämie, Diabetes und Rauchen, bei alten Leuten dagegen Hochdruck.

Gründe für die stärkere Reaktion jüngerer Raucher könnten sein (80):

1. der besser funktionierende Gasaustausch,
2. stärkere Katecholaminausschüttung. Adrenalin und Noradrenalin steigern nämlich die Plättchenaggregation stark.

Die Phenolkonzentration im Tabakrauch wurde mit östrogenen Phenolen, die katalytische Fähigkeit besitzen, verglichen (146): Über eine Beeinträchtigung der Gerinnselretraktion könnte in vivo die Zirkulation - bei Vorhandensein eines Thrombus - nur schwer wiederhergestellt werden.

Soweit die Theorien über Nikotin und Blutgerinnung.

VIII. Überblicksarbeiten liefern weitere Argumente

Es existieren eine Reihe von Überblicksarbeiten über die bis dato entstandene Literatur, von denen einige sehr interessante Argumente und Kritiken zu der Diskussion um einen Zusammenhang zwischen Ovulationshemmern und Thromboembolie beitragen. Hougie z.B. (91) beschäftigt sich mit dem Problem der Diagnose der Lungenembolie:

Lungenembolie wird viel zu selten diagnostiziert und ist in der Krankenhauspopulation sehr häufig vertreten. Freiman e.a (60) fanden 1965 bei 64 % von 61 aufeinanderfolgenden Autopsien an Erwachsenen alte oder frische Emboli .

Morrell & Dunnill (140) entdeckten 1968 bei 263 Autopsien nach sorgfältiger Untersuchung der einen Lunge in 52 % der Fälle Lungenembolie, bei nur routinemäßig gründlicher Untersuchung der anderen Lunge nur in 12 % der Fälle Lungenembolie! Das bedeutet, daß man in ca. 75 % der tatsächlichen Fälle von Lungenembolie die Diagnose falsch negativ gestellt hätte.

Mit der Isotopen-Scanner-Technik wird Lungenembolie von vielen Untersuchern viel häufiger als erwartet bei scheinbar gesunden jungen Frauen gefunden.

Frauen mit Ovulationshemmern werden wegen des Verdachts der Ärzte gründlicher untersucht, bessere Diagnostika werden angewendet, selbst bei der Autopsie wird nach Thromben und Lungenembolie gründlicher gesucht. Andererseits werden Beinbeschwerden bei Frauen, die keine Ovulationshemmer einnehmen, leicht als Muskelkrämpfe abgetan und keine Untersuchung auf Femoralvenenthrombose durchgeführt. Bei Atembeschwerden mit Brustschmerzen vermutet man eher eine Viruspneumonie als Lungenembolie, bei eventueller Autopsie wird Lungenembolie vielleicht übersehen, da kein Verdacht vorliegt.

So ist die Angabe von Vessey & Doll, die meisten sicheren Diagnosen seien bei den Frauen mit Ovulationshemmern gestellt worden, wertlos. Mit dieser Entkräftung eines "Beweises" stimme die Tatsache überein, daß unter den Personen mit prädisponierenden Faktoren die Ovulationshemmer denselben Anteil stellten wie in der Kontrollgruppe: bei solchen Faktoren werden alle gründlich untersucht, gleichgültig ob sie Ovulationshemmer nehmen oder nicht.

Bei Herzinfarkt liegen die Zahlenverhältnisse der "Fälle" ebenfalls so wie die der Kontrollgruppen. Hier sei durch EKG und Enzymbestimmungen die Diagnose besser objektivierbar, die Dunkelziffer niedriger. Außerdem haben auf diesem Gebiet nicht sensationelle Fallberichte den Verdacht von Ärzten und Öffentlichkeit erregt.

Die zu seltene Diagnostizierung der Lungenembolie und der erhöhte Verdacht bei Vorliegen von Ovulationshemmern in der Anamnese machen die Diagnose Thromboembolie auf einem Totenschein höchst unzuverlässig, und bewirken, daß darauf beruhende epidemiologische Studien (Markush & Seigel, 46, Vessey & Weatherall, 188) nicht viel Aussagekraft besitzen.

Drill in seinem neuen Überblick von 1972 (49) berichtet eine Angabe von 1968 (50): Damals hatte er prospektive Studien mit geringer Teilnehmerzahl zusammengestellt, aber da viele Autoren keine ausdrücklichen Angaben über Nicht-Vorhandensein von Thromboembolie gemacht hatten, können sie diesbezüglich nicht beurteilt werden. 1972 gibt Drill einen neuen Überblick über Studien mit Beobachtungszahlen unter 1 000 Frauenjahren mit definitiver Aussage, ob Thromboembolie vorlag oder nicht. 53 solcher Studien zwischen 1963 und 1970 mit insgesamt 13 162 Frauenjahren ergeben eine durchschnittliche Rate von $1,22/10^3$ Frauenjahre mit Ovulationshemmern. Die Differenz zur Rate von $0,92$, die sich aus 15 umfangreicheren prospektiven Studien zwischen 1963 und 1970 von insgesamt 68 616 Frauenjahren mit Einnahme von Ovulationshemmern ergibt, ist nicht statistisch signifikant. Aus beiden zusammengekommen liegt der Durchschnittswert bei $0,97/10^3$ Frauenjahre. Die o.g. großangelegten Studien lassen eine Unterscheidung oberflächlicher ($1,04/10^3$ Frauenjahre) und tiefer Venenthrombosen ($0,21/10^3$ Frauenjahre) zu.

Drill berichtet, er kenne keinen Bericht in der medizinischen Literatur, der zeige, daß Frauen mit Thromboembolie in der Anamnese anfälliger für einen Rückfall seien, wenn sie Ovulationshemmer einnehmen. Er zitiert 5 Untersucher, die bei Thromboembolie-Anamnese keinen Rückfall unter Ovulationshemmern beobachteten. Guttmacher & Perkin (82) berichten über 116 Fälle mit Thromboembolie-Anamnese; von den 12 Frauen, die während der Studie Thromboembolie entwickelten, waren nur 2 aus der Gruppe mit positiver Anamnese.

Für Rückbildung einer Thrombophlebitis während fortgesetzter Ovulationshemmer-Einnahme gibt es einige wenige Berichte. Drill zitiert 3 Untersucher, die je 3 - 4 solcher Fälle beschrieben.

Betreffend die Aussagekraft retrospektiver Studien zitiert er Professor Mainland, Autor von "Elementary Statistics": Eine retrospektive Studie könne niemals eine Ursache-Wirkungs-Beziehung aufstellen, nur eine Hypothese liefern. Mehrere retrospektive Studien gleicher Art mit gleichen Ergebnissen stützen sich nicht gegenseitig, sie liefern nur immer dieselbe Hypothese. - Diese von den meisten Statistikern anerkannten Fehler retrospektiver Untersuchungen, so Drill, seien von den Ärzten noch nicht realisiert worden.

Aus folgenden Gründen lehnt Drill einen Zusammenhang zwischen Ovulationshemmern und Thromboembolie ab: Die Thromboembolie-Raten sind nicht erhöht

- a) in prospektiven Studien über Einnahme von Ovulationshemmern
- b) während der Schwangerschaft,
- c) speziell in den ersten Einnahmemonaten
- d) bei hohen Dosen
- e) bei Thromboembolie-Anamnese-vorbelasteten Patienten,
- f) trotz Weitereinnahme von Ovulationshemmern sprechen Thrombosen auf die üblichen Therapien an.

Der 2. Teil der Studie von Drill (49) gibt eine Zusammenfassung prospektiver Untersuchungen, die Typ und Dosis des Östrogens im Zusammenhang mit beobachteten Fallzahlen wiedergeben. Die Thromboembolie-Raten bei 50 und 100 µg Äthinyloestradiol unterscheiden sich nicht signifikant voneinander und von der - wie Drill sagt - "normalen Rate von $2,2/10^3$ Frauenjahre". (Damit ist die Zahl des Royal Coll. of Gen. Practit. von 1967 (168) gemeint, betreffend Frauen im gebärfähigen Alter ohne Ovulationshemmer). Die Daten über 150 µg Mestranol sind begrenzt, dabei trat in insgesamt 896 Frauenjahren kein Fall von Thromboembolie auf. Für die anderen Mestranol-Dosen, also 75,80 und 100 µg, zeigte sich kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Dosen und zu der "normalen Rate". Es gibt hier keine Anzeichen einer linearen Beziehung der Östrogendosis zur Thromboembolie-Rate.

Die schon mehrfach zitierte, Ende 1975 veröffentlichte, sehr umfangreiche Studie von Goldzieher & Dozier (70), bietet noch etliche erwähnenswerte Argumente:

Es ist sehr schwierig, Faktoren, die zur Thromboembolie prädisponieren, aufzustellen, sie dann von dem sehr stark ausgesuchten Patientenkollektiv - mit dessen Hilfe man sie erarbeitete - auszudehnen auf die allgemeine Bevölkerung. Dabei können dann Zusammenhänge erscheinen, die tatsächlich nicht bestehen. Ebenfalls schwierig ist es, wirklich "idiopathische" Fälle von Thromboembolie zu finden.

Für Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, gibt es keine wirklich passenden Kontrollpersonen, da eben diese Frauen im gebärfähigen Alter, die diese spezielle Methode der Kontrazeption wählen, charakteristische Merkmale haben bezüglich Altersverteilung, Geburtenzahl, Bildungsstand, persönlicher Attribute etc., wie Peel & Potts beobachteten (148). Diese Frauen unterscheiden sich von Frauen mit anderen Kontrazeptions-Methoden in Charakteristiken wie z.B. Rauchgewohnheiten, Häufigkeit cervixialer Dysplasie (vor der Einnahme), Häufigkeit von Ulcus duodeni etc.

Goldzieher betont, daß die Daten aller prospektiven und retrospektiven Untersuchungen über die Fallzahlen von Thromboembolie bei Ovulationshemmer-Einnahme und ohne Ovulationshemmer-Einnahme zwischen 1 und $3/10^3$ Frauenjahre liegen. Aus dem Rahmen fällt u.a. die Zahl der praktischen Ärzte Australiens (81) von 23,1, s.o. Wichtig sind Daten über Frauen, die die "Mini-Pille" benutzen, also reine Gestagenpräparate. Diese Personen weisen ähnliche Charakteristiken auf wie Personen mit Kombinations- oder Sequenzpräparaten. Die Thromboembolie-Raten sind denen bei herkömmlichen Präparaten sehr ähnlich: Einige Untersuchungen ergeben Zahlen zwischen 0,35 und

1,12/10³ Frauenjahre, im Schnitt 0,82, andere Daten liefern die Zahlen 0,61, 0,69 und 1,29/10³ Frauenjahre, wobei die Differenzen statistisch nicht signifikant sind. Bei Auftrennung nach Typen von venöser Thromboembolie gleichen sich die Einzeldaten ebenfalls.

Nach Goldzieher ist die Auswahl der Thromboembolie-Fälle bei retrospektiven Studien mehrfach verzerrt. Er glaubt, daß eher Frauen aus sozial schwächeren Schichten und Volksminderheiten ausgewählt würden. Außerdem beeinflussen Eigenschaften wie Verlässlichkeit, leichter Zugang zum Wohnort, Ortsgebundenheit des Brotverdieners etc. die Zusammensetzung der Population.

Wenn wie bei Lungenembolie 80 % der Fälle unentdeckt bleiben, besteht große Wahrscheinlichkeit, daß äußere Faktoren für die Entdeckung bestimmend werden. Z.B. in der Bostoner Collaborative Study (164) nahmen 70 % der stationären Thromboembolie-Patientinnen Ovulationshemmer, obwohl der Prozentsatz der Einnahme von Ovulationshemmern in Boston nicht über dem nationalen Durchschnitt liegt: offenbar zeigt das die Aufmerksamkeit der Ärzte bei Ovulationshemmern.

Die Wahl der passenden Kontrollgruppe ist schwierig. Man steht vor der Frage, ob man die Kontrollpersonen aus demselben Krankenhaus oder aus der allgemeinen Bevölkerung wählen soll. Besser wäre beides.

Sartwell (176) verlor 33 % der "Fälle" durch die Unmöglichkeit, passende Kontrollpersonen zu finden.

Auch durch die Interviews können sich Fehler einschleichen. Es ist z.B. schwierig, von den Angehörigen von Verstorbenen (wie in der Schlaganfall-Studie der Collaborative Group 36, 37) zuverlässige Angaben über Einnahme von Ovulationshemmern und deren Daten genau zu erhalten.

Einige von Goldziehers Hauptargumenten gegen einen Zusammenhang zwischen Ovulationshemmer und Thromboembolie seien hier noch einmal aufgeführt:

Alle Studien, die diese Hypothese stützen, sind retrospektiv. Der oft verwendete X^2 -Test ist in vielen Fällen unzulässig. Die Ergebnisse sämtlicher prospektiver Studien

weisen darauf hin, daß die Thromboembolie-Häufigkeit durch Einnahme von Ovulationshemmern nicht signifikant erhöht wird.

Der Biometriker Peacock (147) stellt fest, daß "relative Risiken, die in 2 oder mehr voneinander unabhängigen Studien gefunden wurden, nur unter der (nie erfüllten, Anm.d.Verf.) Bedingung vergleichbar sind, daß die betroffenen Populationen in allen Risikofaktoren übereinstimmen".

Das relative Risiko, so Goldzieher, unterschlägt vollkommen die tatsächlichen Fallzahlen. Wenn diese für beide Vergleichspopulationen sehr niedrig sind, kann zwar das relative Risiko größer als 1 sein, die klinische Bedeutung aber auch gleich Null! Ferner sei eine Dosisabhängigkeit, die den fraglichen Zusammenhang stützen würde, nicht bewiesen worden.

Zum Schluß seiner Studie (70) "Oral contraceptives and thromboembolism: a reassessment" geht Goldziener in seiner Argumentation noch etwas weiter: er berichtet über eine eigene Studie über Nebenwirkungen von Ovulationshemmern (74), in der im Doppelblindversuch mit Pille gegen Placebo weder Libidoverlust noch Depressionen noch Kopfschmerzen noch Gewichtszunahme öfter auftritt - Nebenwirkungen, die ja als allgemein anerkannt gelten. Anlässlich dieses Befundes sagt Goldzieher, es sei nun an der Zeit, alle Nebenwirkungen, die man Ovulationshemmern zuschreibe, nochmals gründlich zu testen. Er selbst ist äußerst skeptisch, was alle mit Ovulationshemmern in Zusammenhang gebrachten Risiken betrifft, denn "die Pille ist der Sündenbock der modernen Medizin, ein Ergebnis der sexualfeindlichen und sexualängstlichen Haltung unserer Kultur, unserer Medien und Kollegen..."

C. Schlußfolgerungen

Die Quintessenz, die man aus dem umfangreichen und widersprüchlichen Angebot von Untersuchungen ziehen kann, ist folgende:

Ein kausaler Zusammenhang kann noch nicht als bewiesen gelten. Falls tatsächlich ein erhöhtes Risiko besteht, ist es angesichts der Seltenheit von Thromboembolie in der Population der Frauen im gebärfähigen Alter nicht von allzu großer Bedeutung. Notwendig für die Entwicklung einer Thrombose sind, so Ludwig (127) und Graeff (77), jedenfalls "thrombophile Synergismen", wie Übergewicht, höheres Alter, viele Schwangerschaften und Geburten, Gewebstraumen durch Operation und Geburt, Venenkrankheiten, Entzündungen, Anämien, Stoffwechselkrankheiten.

Die eventuellen Risiken der Ovulationshemmer schneiden gut ab im Vergleich mit den tödlichen Komplikationen durch Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett - Ludwig (127) gibt hierfür ein 15faches Risiko an -; gegen solche Gefahren schützen Ovulationshemmer.

Die in Studien über Veränderungen im System der Blutgerinnungsfaktoren und der Fibrinolyse postulierte "Hypercoagulabilität" hat weder Beweiskraft für das Vorhandensein einer Thrombose, noch kann sie eine solche sicher voraussagen, allenfalls andeuten. Diese Veränderungen sind jedenfalls nach Absetzen reversibel (was wahrscheinlich nicht zuträfe auf Änderungen der Gefäßwandstruktur, aber diese sind noch nicht sicher erwiesen. Hier liegt ein Aufgabengebiet für weitere Forschung.)

Eine Studie analog zur Puerto-Rico-Studie (also ein "Experiment" mit Zufallszuteilung der Art eines Empfängnisverhütungsmittels) in Europa oder den USA wäre eine sehr wertvolle Hilfe zur Entscheidung der Fragestellung, aber wohl in dieser Art nicht durchführbar. Statistische Untersuchungen im bisherigen Stil werden aber immer mit den genannten Fehlerwahrscheinlichkeiten behaftet sein.

Auch die laborchemischen Untersuchungen sind über die Feststellung eines Zustandes von Hyperkoagulabilität leider noch nicht weit hinausgekommen. Vielleicht gelingt es hier, eine Methode zu entwickeln, die zuverlässig eine individuelle Gefährdung bzw. besondere Thromboseempfindlichkeit anzeigt oder ein Thrombose-Ereignis voraussagt,

so daß in diesen Fällen das Präparat abgesetzt wird oder von vornherein keine Ovulationshemmer angewandt werden. Bis dahin muß man sich vermutlich darauf beschränken, den Frauen mit Risikofaktoren, wie höheres Alter, Rauchen, Übergewicht, stehender Beruf (über die auch noch keine vollständige Einigkeit herrscht) zum Gebrauch anderer Empfängnisverhütungsmittel zu raten.

Abstract

ORALE KONTRAZEPTIVA UND THROMBOEMBOLISCHE ERKRANKUNGEN

Seit 1961 erste Fallberichte auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und thromboembolischen Erkrankungen hinwiesen, wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die entweder diverse blutchemische Parameter der Gerinnung während und ohne Einnahme oraler Kontrazeptiva verglichen oder aber die statistische Häufigkeit von Thromboembolien während und ohne Einnahme oraler Kontrazeptiva untersuchten. Die grundsätzlichen Unterschiede in der Entstehung arterieller und venöser Thromben wurden jedoch nicht berücksichtigt.

An Blutspiegeln einzelner Gerinnungsfaktoren, Globaltests, Gerinnungshemmstoffen, Fibrinolyse, Endprodukten der Gerinnung wie "Löslichen Fibrin-Monomer-Komplexen" kann ein "Zustand von Hyperkoagulabilität" festgestellt werden, jedoch über die tatsächliche Gefährdung im Einzelfall oder gar über ein bevorstehendes thromboembolisches Ereignis wenig ausgesagt werden.

Die Statistiken über die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen zeigen folgende Ergebnisse: Die retrospektiven Untersuchungen finden fast immer ein deutlich erhöhtes sog. "relatives Risiko" thromboembolischer Erkrankungen unter oralen Kontrazeptiva. Diese statistische Methode wird allerdings wegen ihrer großen Fehlermöglichkeiten stark angegriffen. Die aufwendigeren und daher weniger zahlreichen prospektiven Untersuchungen (dies gilt als die statistische "Methode der Wahl") zeigen aber kein erhöhtes Risiko. Die beste Untersuchung dieser Art mit 10 000 Frauen und Zufallszuteilung der Empfängnisverhütungsmethode (hormonell oder mechanisch) - und die einzige, die man als Experiment bezeichnen kann - zeigt für beide Gruppen dasselbe Risiko, sie wird aber als für Europa und die USA nicht repräsentativ abgelehnt, weil sie nicht an Weißen durchgeführt wurde, wegen der Möglichkeit von Unterschieden in der Blutgerinnung.

Ein Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und thromboembolischen Erkrankungen kann also noch nicht als gesichert gelten.

- 1) Albrink, M. J., Meigs, J. W., Granoff, M. A., New England J. Med. 266, 484 (1962)
- 2) Alkjaersig, N., Fletcher, A. P., Burstein, R.: Thromboembolism and oral contraceptive medication,
- 3) Alkjaersig, N., Fletcher, A. P., Burstein, R.: Association between oral contraceptive use and thromboembolism: A new approach to its investigation based on plasma fibrinogen chromatography, Amer. J. Obstet. Gynec. 122, 199 (1975)
- 4) Almén, T., Härtel, M., Nylander, G., Olivecrona, H.: The effect of estrogen on the vascular endothelium and its possible relation to thrombosis, Surg. Gynec. Obstet. 140, 938 (1975)
- 5) Ambrus, M. S., Mink, I. B.: ABO blood types and factors of the blood coagulation and fibrinolytic system in women, J. Med. 1, 236 (1970)
- 6) Ambrus, J. L., Mink, I. B., Courey, N. G., Niswander, K. R., Moore, R. H., Ambrus, C. M., Lillie, M. A.: Progestational agents and blood coagulation: Summary report of a ten-year-study, Amer. J. Obstet. Gynec. 125, 1057 (1975)
- 7) Ambrus, J. L., Niswander, K. R., Courey, N. G., Wamsteker, E., Mink, I. B.: Progestational agents and blood coagulation, Amer. J. Obstet. Gynec. 103, 994 (1969)
- 8) Anschütz, F., Berg, A.: Rauchen und Gefäßkrankheit, Der Internist 6, 239 (1968)
- 9) Aronson, H. B., Magora, F., Schenker, J. G.: Effect of oral contraceptives on blood viscosity, Amer. J. Obstet. Gynec. 110, 997 (1971)
- 10) Ashby, P., Dalby, A. M., Millar, J. H. A.: Smoking and platelet stickiness, Lancet 2, 158 (1965)
- 11) Åstedt, B., Acta obstet. gynec. scand. 50, 279 (1971)
- 12) Åstedt, B., Isaacson, S., Nilsson, I. M., Pandolfi, M.: Thrombosis and oral contraceptives: Possible predisposition, Brit. med. J. 4, 631 (1973)
- 12a) Åstedt, B., Jeppson, S.: 17β -Oestradiol and the fibrinolytic activity of vein walls, J. Obstet. Gynec. Brit. Commonw. 81, 719 (1974)
- 13) Badaracco, M. A., Vessey, M. P.: Recurrence of venous thromboembolic disease and use of oral contraceptives, Brit. med. J. 1, 215 (1974)
- 14) Bailar, J. C.: Thromboembolism and estrogen therapy, Letter to the Editor, Lancet Sept. 9, 560 (1967)

- 15)Beckernhoff,R.,Luetscher,J.A.,Wilkinson,R.,Gonzales,C.,Nokes,
G.W.:Plasma renin concentration,activity and substrate in
hypertension induced by oral contraceptives,J.clin.Endocr.
34,1067(1972)
- 16)Bickerstaff,E.R.:Cerebral embolism and oral contraceptives,
Letter to the Editor,Brit.med.J.4,736(1973)
- 17)Bickerstaff,E.R.:Neurological complications of oral contra-
ceptives,Oxford,Clarendon Press,1975
- 18)Bickerstaff,E.R.,Ask-Upmark,E.:Vertebral artery occlusion and
oral contraceptives,Brit.med.J.1,487(1976)
- 19)Bickerstaff,E.R.,Holmes,J.M.:Cerebral arterial insufficiency
and oral contraceptives,Brit.med.J.1,726(1967)
- 20)Blaustein,A.,Shenker,L.,Post,R.C.:The effect of oral contra-
ception on the endometrium,1.Blood vessels,Int.J.Fertil.13,
466(1968)
- 21)Böhnelt,J.,Stacher,A.:Erhöhte Thrombosebereitschaft durch Ovu-
lationshemmer,Med.Klin.60,1951(1965)
- 22)Bolton,C.H.,Hampton,J.R.,Mitchell,J.R.A.:Effect of oral con-
traceptive agents on platelets and plasma phospholipids,Lan-
cet 1,1336(1968)
- 23)Boyce,J.,Fawcett,J.W.,Noall,E.W.P.:Coronary thrombosis and
Conovid,Lancet 1,111(1963)
- 24)Brakman,P.,Astrup,E.:Effects of female hormones used as oral
traceptives on the fibrinolytic system in blood,Lancet 2,10
(1964)
- 24a)Brakman,P.,Albrechtsen,O.K.,Astrup,T.:Blood coagulation,fi-
brinolysis and contraceptive hormones,J.A.M.A.199,105(1967)
- 25)Brehm,H.:Circulation,blood coagulation and clinical obser-
vations during hormonal suppression of ovulation,Int.J.Fertil.
9,45(1964)
- 26)Brown,D.F.,Kinch,S.H.,Doyle,J.T.:Serum triglycerids in health
and in ischaemic heart disease,New England J.Med.273,947(1965)
- 27)Brumer,P.:Coronary heart disease and the living standard,
Acta med.scand.182,523(1967)
- 28)Burger,H.,Florian,H.J.,Holzmann,G.:Über die Beeinflussung
der Serumlipide gesunder Frauen durch Ovulationshemmer,1.
Mitteilung,Z.Geburtsh.Gynäk.170,1(1969)

- 29) Burton, J.L.: Effect of oral contraceptives on haemoglobin, packed-cell volume, serum-iron, and total iron-binding-capacity in healthy women, *Lancet* 1, 978 (1967)
- 30) Carlson, L.A., *Acta med. scand.* 167, 377 (1960)
- 31) Caspary, E.A., Peberdy, M.: Oral contraception and blood platelet adhesiveness, *Lancet* 1, 1142 (1965)
- 32) Chakrabarti, R., Evans, J.F., Fearnley, G.R.: Effects on platelet stickiness and fibrinolysis of phenformin combined with ethyl-estrenol or stanozolol, *Lancet* 1, 591 (1970)
- 33) Chidell, M.P.: Oral contraceptives and blood pressure, *Practitioner* 205, 58 (1970)
- 34) Chitek, D.J., Francheschetti, A.T.: Oral contraceptives, their side effects and ophthalmologic manifestations, *Surv. Ophthalmol.* 14, 90 (1969)
- 35) Clarke, C.A., Price-Evans, D.A., Harris, R., Mc Connell, R.B., Woodrow, J.C., *Quart. J. Med.* 145, 1 (1968)
- 36) Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women: Oral contraceptives and increased risk of cerebral ischaemia or thrombosis, *New England J. Med.* 288, 871 (1973)
- 37) Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women: Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors, *J.A.M.A.* 231, 718 (1975)
- 38) Comer, T.P., Tuerck, D.G., Bilas, R.A., Clow, S.F., Falero, G., Raskind, R.R.: Comparison of strokes in women of childbearing age in Rochester, Minn., and Bakersfield, Calif., *Angiology*, in Press.
- 39) Comhaire, F., Vandeweghe, M., Vermeulen, A.: Vascular incidents and oral contraceptives: Arterial versus venous thromboembolism: A statistical study, *Contraception* 3, 301 (1971)
- 40) Conrad, J., Samana, M., Solomon, Y.: Antithrombin III and the estrogen content of combined estrogen-progestogen contraceptives, *Lancet* Nov. 25, 1148 (1972)
- 41) Crane, M.G., Harris, J.J., Winsor, W.: Hypertension, oral contraceptive agents and conjugated estrogens, *Ann. intern. Med.* 74, 13 (1971)
- 42) Dalgaard, J.B., Gregersen, M.: Coronary thrombosis under oral contraception, *Nordisk Medicin* 81, 273 (1969)
- 43) Danforth, D.N., Manalo-Estrella, P., Buckingham, J.C.: The effect of pregnancy and of Enovid on the rabbit vasculature, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 88, 952 (1964)
- 44) Daniel, D.G., Campbell, H., Turnbull, A.C.: Puerperal thromboembolism and suppression of lactation, *Lancet* August 5, 287 (1967)

- 45) Dear, H.D., Jones, M.F.: Myocardial infarction associated with the use of oral contraceptives, *Ann. intern. Med.* 74, 236 (1971)
- 46) De Bakey, M.E., *Int. Abstr. Surg.* 93, 1 (1954)
- 47) Doll, R., Inman, W.H.W., Vessey, M.P.: Letter to the Editor: Concerning the British data, *J.A.M.A.* 207, 1150 (1969)
- 48) Dormandy, J.A., *Proc. Roy. Soc. Med.* 47, 211 (1970)
- 49) Drill, V.A.: Oral contraceptives and thromboembolic disease, *J.A.M.A.* 219, 533 (1972)
- 50) Drill, V.A., Calhoun, D.W.: Oral contraceptives and thromboembolic disease, *J.A.M.A.* 206, 77 (1968)
- 51) Eastham, R.D.: The irrelevance of adhesive platelet estimations after thrombosis, *J. clin. Path.* 23, 407 (1970)
- 52) Egeberg, O.: Inherited Antithrombin deficiency causing thrombophilia, *Thrombos. Diathes. haemorrh.* 13, 516 (1965)
- 53) Egeberg, O., Owren, P.A.: Oral contraception and blood coagulability, *Brit. med. J.* 1, 220 (1963)
- 54) Enzell, K., Lindemalm, G.: Cryptogenic cerebral embolism in women taking oral contraceptives, *Brit. med. J.* 4, 507 (1973)
- 55) Fagerhol, M.K., Abildgaard, U., Bergsjø, P., Jakobsen, J.H.: Oral contraceptives and low antithrombin-III-concentration, *Lancet*, May 30, 1175 (1970)
- 56) FDA Report on Enovid, Ad Hoc Advisory Committee for the Evaluation of a Possible Etiologic Relation with Thromboembolic Conditions, *J.A.M.A.* 185, 776 (1963)
- 57) Fletcher, A.P., Alkjaersig, N., O'Brien, J., *Milbank Mem. Fund Q.* 50, 170 (1972)
- 58) Frederiksen, H., Ravenholt, R.T.: Thromboembolism, oral contraceptives and cigarettes, *Public Health Report* 85, 197 (1970)
- 59) Frederiksen, H., Ravenholt, R.T., Bush, R.A.: Oral contraceptives and thromboembolic disease, *Brit. med. J.* 3, 529 (1969)
- 60) Freiman, D.G., Suyemoto, J., Wessler, S.: Frequency of pulmonary thromboembolism in man, *New England J. Med.* 272, 1278 (1965)
- 61) Furman, R.H.: Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptive steroids (Ed. H.A. Salhanick, D.M. Kipnis and R.M. Vande Wiele), *Plenum Press*, New York, 1969, pp. 246-264
- 62) Fuertes-de-la-Haba, A., Curet, J.O., Pelegrina, I., Bangdiwala, I.: Thrombophlebitis among oral and non-oral contraceptive users, *Obstet. and Gynec.* 38, 259 (1971)

- 63)Genton,E.:Coagulation essays in detecting thrombosis-prone patients on oral contraceptives,Milbank Mem.Fund Q. 50,24,suppl.2 (1972)
- 64)Gershberg,H.,Zorrilla,E.,Hernandez,A.,Hulse,M.:Effects of medroxyprogesterone acetate on serum insulin and growth hormone levels in diabetics and potential diabetics,Obstet.and Gynec. 33,383(1969)
- 65)Getz,G.S.,Vesselinovitch,D.,Wissler,R.W.:A dynamic pathology of atherosclerosis,Amer.J.Med.46,657(1969)
- 66)Girndt,J.,Kramer,P.,Quellhorst,E.,Held,K.,Bohle,A.,Scheler,F.:Ovulationshemmer,Hypertonie und Nephrosklerose,Dtsch.med.Wschr. 101,1246(1976)
- 67)Girndt,J.,Kramer,P.,Scheler,F.:Schwere Hypertonie mit Herzinsuffizienz und Nephrosklerose nach Einnahme oraler Antikongestiva,Dtsch.med.Wschr.99,404(1974)
- 68)Gitel,S.N.,Wessler,S.:Plasma antithrombin III.A quantitative assay of biological activity,Thrombosis Research 7,5(1975)
- 69)Goldzieher,J.W.:An assessment of the hazards and metabolic alterations attributed to oral contraceptives,Contraception 1,409 (1970)
- 70)Goldzieher,J.W.,Dozier,T.:Oral contraceptives and thromboembolism:A reassessment,Amer.J.Obstet.Gynec.123,878(1975)
- 71)Goldzieher,J.W.,de la Pena,A.,Chenault,C.B.,Cervantes,A.:Comparative studies of ethinyl estrogens.3.Effects on plasma gonadotropins,Amer.J.Obstet.Gynec.122,625(1975)
- 72)Goldzieher,J.W.,de la Pena,A.,Chenault,C.B.,Woutersz,T.B.:Comparative studies of ethinyl estrogens.2.Inhibition of ovulation, Amer.J.Obstet.Gynec.122,619(1975)
- 73)Goldzieher,J.W.,Maqueo,M.,Chenault,C.B.,Woutersz,T.B.:Comparative studies of ethinyl estrogens.1.Endometrial effects,Amer.J. Obstet.Gynec.122,615(1975)
- 74)Goldzieher,J.W.,Moses,L.E.,Averkin,E.,Scheel,C.,Taber,B.Z.: A placebo-controlled double-blind crossover investigation of the side effects attributed to oral contraceptives,Fertil.and Steril. 22,609(1971)
- 75)Goodlin,R.C.,Waechter,V.:Oral contraceptives and blood pressure, Lancet 1,1263(1969)
- 76)Goorich,S.M.,Wood,J.E.:Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during pregnancy or during oral contraceptive therapy,Amer.J.Obstet.Gynec.90,740(1964)

- 77) Graeff, H., Battis, P., Hafter, R., Zander, J.: Evaluation of hypercoagulability in users of oral contraceptives, *Klin. Wschr.* 55, 175 (1977)
- 78) Grant, E.: Venous effects of oral contraceptives, *Brit. med. J.* 4, 73 (1969)
- 79) Greene, G. R., Sartwell, P. E.: Oral contraceptive use in patients with thromboembolism following surgery, trauma or infection, *Amer. J. publ. Hlth* 62, 680 (1972)
- 80) Grignani, G., Gambia, G., Ascari, E.: Cigarette-smoking effect on platelet function, *Thrombos. et Haemostas.* 37, 423 (1977)
- 81) Grounds, M.: Anovulants: Thrombosis and other associated changes, *Med. J. Aust.* 2, 440 (1974)
- 82) Guttmacher, A. F., Perkin, G. W.: Mass oral contraceptive study. Planned Parenthood, (1965)
- 83) Harris, P. W.: Malignant hypertension associated with oral contraceptives, *Lancet* 2, 466 (1969)
- 84) Hedlin, A.: The effect of oral contraceptive estrogen on blood coagulation and fibrinolysis, *Thrombos. Diathes. haemorrh.* 33, 370 (1975)
- 85) Hedlin, A., Monkhouse, F. C.: Changes in spontaneous fibrinolytic activity during use of oral contraceptives, *Obstet. et Gynec.* 37, 225 (1971)
- 86) Hedner, V., Nilsson, I. M.: Thrombosis Research 3, 631 (1973)
- 87) Hilden, M., Amris, C. J., Starup, I.: The haemostatic mechanism in oral contraception, *Acta obstet. gynec. scand.* 46, 562 (1967)
- 88) Hines, Goldzieher, J. W.: Large-scale study of an oral contraceptive, *Fertil. et Steril.* 19, 841 (1968)
- 89) Hollwich, F., Juenemann, G., Verbeck, B.: Über Nebenwirkungen der Ovulationshemmer am Netzhautvenensystem und am Sehnerv, *Klin. Mbl. Augenheilk.* 154, 830 (1969)
- 90) Hollwich, F., Verbeck, B.: Nebenwirkungen der Ovulationshemmer am Auge, *Dtsch. med. Wschr.* 94, 1761 (1969)
- 91) Hougie, C.: Thromboembolism and oral contraceptives, *Amer. Heart J.* 85, 538 (1973)
- 92) Hougie, C., Rutherford, R. N., Banks, L., Coburn, W. A.: Effect of a progestin-estrogen oral contraceptive on blood clotting factors, *Metabolism* 14, 411 (1965)

- 93) Howie, P.D., Mallinson, A.C., Prentice, C.R.M., Horne, C.H.W., Mc Nicol, G.P.: Effect of combined estrogen-progestogen oral contraceptives, estrogen and progestogen on antiplasmin and anti-thrombin activity, *Lancet* Dec. 26, 1329 (1970)
- 94) Hunt, A.C., Sutherland, I.C.: Oral contraceptives and cerebral blood flow, *Lancet* 2, 1086 (1968)
- 95) Husby, G.: Hormonell antikonsepsjon og hjerteinfarkt, *T.norske Laegeforen* 88, 2196 (1968)
- 96) Hutchinson, E.C., Mc Call, A.J.: Oral contraceptives and cerebral blood flow, *Lancet* 2, 1299 (1968)
- 97) Illis, L., Kocen, R.S., Mc Donald, W.I., Mondkar: Oral contraceptives and cerebral arterial occlusion, *Brit.med.J.* 4, 1164 (1965)
- 98) Inman, W.H.W., Vessey, M.P.: Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age, *Brit.med.J.* 2, 183 (1968)
- 99) Inman, W.H.W., Vessey, M.P., Westerholm, B., Englund, A.: Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs, *Brit.med.J.* 2, 203 (1970)
- 100) Irey, N.S., Manion, W.C., Taylor, H.B.: Vascular lesions in women taking oral contraceptives, *Arch.Pathol.* 89, 1 (1970)
- 101) Irey, N.S., Norris, H.J.: Intimal vascular lesions associated with female reproductive steroids, *Arch.Pathol.* 96, 227 (1973)
- 102) Jain, A.K.: Cigarette-smoking, use of oral contraceptives, and myocardial infarction, *Amer.J.Obstet.Gynec.* 126, 301 (1976)
- 103) Javier, Z., Gershberg, H., Hulse, M.: Ovulatory suppressants, estrogens and carbohydrate metabolism, *Metabolism* 17, 443 (1968)
- 104) Jennett, W.B., Cross, J.N.: Influence of pregnancy and oral contraception on the incidence of strokes in women of childbearing age, *Lancet* 1, 1019 (1967)
- 105) Jick, H., Westerholm, B., Vessey, M.P., Lewis, G.P., Slone, D., Inman, W.H.W., Shapiro, S., Worcester, J.: Venous thromboembolic disease and ABO blood type, *Lancet* March 15, 539 (1969)
- 106) Johnson, J.A., Davis, J.O., Baumber, J.S., e.a.: Effect of estrogens and progesterone on electrolyte balance in normal dogs, *Amer.J. Physiol.* 219, 1691 (1970)
- 107) Kakkar, V.V.: Letter to the Editor, *Lancet* April 22, 910 (1972)

- 108) Kannel, W.B., Dawber, R.T., Friedman, G.D., Glennon, W.E., Mc Namara, P.M., Ann.intern.Med. 61, 888 (1964)
- 109) Kauchtschischvili, G., Nappi, G., Bo, P., Bono, G.: Fumo e circolo cerebrale. Acta geront. 23, 282 (1973)
- 110) von Kaulla, E., Droegemueller, W., Aoki, N., von Kaulla, K.N.: Antithrombin III depression and thrombin generation acceleration in women taking oral contraceptives, Amer.J.Obstet.Gynec. 109, 868 (1971)
- 111) von Kaulla, E., Droegemueller, W., von Kaulla, K.N.: Conjugated estrogens and hypercoagulability, Amer.J.Obstet.Gynec. 122, 688 (1975)
- 112) von Kaulla, E., von Kaulla, K.N., Amer.J.clin.Path. 48, 69 (1967)
- 113) von Kaulla, E., von Kaulla, K.N.: Oral contraceptives and low antithrombin III activity, Lancet 1, 36 (1970)
- 114) Kay, C.R., Smith, A., Richards, B.: Smoking habits of oral contraceptive users, Lancet Dec. 6, 1228 (1969)
- 115) Keen, H., Rose, G., Pyke, D.A., Boyns, D., Chlouverakis, C., Mistry, S.: Blood sugar and arterial disease, Lancet 2, 505 (1965)
- 116) Kistner, quoted by R.Greenblatt: Ovulation: Detection, suppression and induction, Philadelphia: I.B. Lippincott Co. 1966
- 117) Kunin, C.M., Mc Cormack, R.C., Abernathy, J.R.: Oral contraceptives and blood pressure, Arch.intern.Med. 123, 362 (1969)
- 118) Laragh, J.H.: Oral contraceptives and hypertensive disease: A cybernetic overview, circulation 42, 983 (1970)
- 119) Laragh, J.H.: Oral contraceptive-induced hypertension - Nine years later, Amer.J.Obstet.Gynec. Sept. 1, 142 (1976)
- 120) Laragh, J.H., Sealey, J.E., Leadingham, J.G., Newton, M.A.: Oral contraceptives, renin, aldosterone, and high blood pressure, J.A.M.A. 201, 918 (1967)
- 121) Lechner, K., Hartmann, E., Schneider, W.H.F., Spona, J., Matt, K.: Beeinflussung von Blutgerinnung und Fibrinolyse durch Östrogen, Gestagen und eine Östrogen-Gestagen-Kombination, Klin.Wschr. 54, 431 (1976)
- 122) Lhermitte, F., Gautier, J.C., Derouesné, C., Neurology 20, 82 (1970)
- 123) Lichtlen, P.: Diskussionsbeitrag. In: Gottstein, U. (Hrsg.): Koronarinsuffizienz, periphere Durchblutungsstörungen. (Huber: Bern-Stuttgart-Wien 1973), 72
- 124) Lillie, M.A., Mink, I.E.: Progestational agents and blood coagulation: Relationship of ABO blood types to changes induced by

- oral contraceptives, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 119, 406 (1974)
- 125) Loehry, C.A.: Pulmonary embolism in young adults, *Erit. med. J.* 1, 1327 (1966)
- 126) Logan, W.P.D., Cushion, A.A.: Morbidity statistics from general practice, London: Her Majesty's Stationery Office, vol. 1 (1958)
- 127) Ludwig, H.: Ovulationshemmer, Hämostase und Gefäßkomplikationen, *Der Gynäkologe* 2, 195 (1970)
- 128) Mann, J.I., Inman, W.H.W.: Oral contraceptives and death from myocardial infarction, *Brit. med. J.* 2, 245 (1975)
- 129) Mann, J.I., Thorogood, M., Waters, W.E., Powell, C.: Oral contraceptives and myocardial infarction in young women: A further report, *Brit. med. J.* 3, 63 (1975)
- 130) Mann, J.I., Vessey, M.P., Thorogood, M., Doll, R.: Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice, *Brit. med. J.* 2, 241 (1975)
- 131) Mantel, N., Haenszel, W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease, *J. nat. Cancer Inst.* 22, 719 (1959)
- 132) Margulis, R.R., Ambrus, J.L., Mink, I.B., Stryker, J.C.: Progestational agents and blood coagulation, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 93, 161 (1965)
- 133) Marks, W.W.: Social stress and cardiovascular disease factor involving social and demographic characteristics: A review of empirical findings, *Milbank Mem. Fund Q* 45 suppl. 57, 108 (1967)
- 134) Markush, R.E., Seigel, S.D.: Oral contraceptives and mortality trends from thromboembolism in the United States, *Amer. J. publ. Hlth* 59, 418 (1969)
- 135) Mc Causland, A.M., Holmes, F., Trotter, A.: Venous distensibility during the menstrual cycle, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 86, 640 (1963)
- 136) Mc Causland, A.M., Hyman, C., Winsor, T., Trotter, A.: Venous distensibility during pregnancy, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 81, 472 (1961)
- 137) Mendenhall, H.W.: Effect of oral contraceptives on serum protein concentrations, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 106, 750 (1970)
- 138) Mink, I.B., Courey, N.G., Moore, R.H., Ambrus, C., Ambrus, J.L.: Changes induced by progestogen alone, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 113, 739 (1972)
- 139) Mink, I.B., Courey, N.G., Niswander, K.R., Moore, R.H., Lillie, M.A., Ambrus, J.L.: Changes induced by sequential oral contraceptive therapy, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 119, 401 (1974)

- 140) Morrell, M.T., Dunnill, M.S.: The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population, *Erit. J. Surg.* 55, 347 (1968)
- 141) Morrell, M.T., Truelove, S.C., Barr, A.: Pulmonary embolism, *Brit. med. J.* 4, 830 (1963)
- 142) Murchinson, L.E., Fyfe, T.: Effects of cigarette-smoking on serum lipids, blood glucose and platelet adhesiveness, *Lancet* 2, 182 (1966)
- 143) Nanni, L.F.: Thromboembolic disease and the pill, Letter to the Editor, *Brit. med. J.* 3, 644 (1970)
- 144) Newman, R.L., Sirridge, M., Brinkmann, M., Shannon, R.: A study of blood coagulation parameters, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 125, 108 (1976)
- 145) Newton, M.A., Sealey, J.E., Ledingham, J.G., e.a.: High blood pressure and oral contraceptives. Changes in plasma renin and renin substrate and in aldosterone excretion, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 101, 1037 (1968)
- 146) Nour-Eldin, E.: Oral contraceptives and thromboembolic disease, Letter to the Editor, *Brit. med. J.* 4, 51 (1969)
- 147) Peacock, P.B.: The non-comparability of relative risks from indirect studies, *Biometrics* 27, 903 (1971)
- 148) Peel, J., Potts, M.: Textbook contraceptive practice, New York 1969, Cambridge University Press
- 149) Pienky, W.I.: Beeinflussen Ovulationshemmer die Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten? Frankfurt, Inaug. Diss. (1968)
- 150) Pilgeram, L.O., Ellison, J., von dem Bussche, G.: Oral contraceptives and increased formation of soluble fibrin, *Brit. med. J.* 3, 556 (1974)
- 151) Pilgeram, L.O., von dem Bussche, G.: Thrombin-mimetic effects of estrogen: 1. Estrogen-induced glycine-1-¹⁴C-ethyl ester labeling of soluble fibrin, *Thrombosis Research* 5, 519 (1974)
- 152) Pilgeram, L.O., von dem Bussche, G.: Thrombin-mimetic effects of estrogen: 2. Gel filtration and centrifugal evidence for estrogen-induced polymerization of fibrinogen derivatives, *Thrombosis Research* 6, 19 (1975)
- 153) Pindyck, J., Mosesson, M.W., Roomi, M.W., Lever, R.D.: Steroid effects on fibrinogen synthesis by cultured embryonic chicken hepatocytes,
- 154) Plotz, E.J.: Nebenwirkungen antikonzeptioneller Steroide, *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 30, 193 u. 362 (1970)
- 155) Poller, L., Priest, C.M., Thomson, J.M.: Platelet aggregation during oral contraception, *Brit. med. J.* 4, 273 (1969)

- 156)Preston,A.E.,Barr,A.,Brit.J.Haemat.10,238(1964)
- 157)Preston,S.N.:The oral contraceptive controversy,Amer.J.Obstet. Gynec.111,994(1971)
- 158)Proceedings of the Conference on Thromboembolic Phenomena in Women,Chicago,G.D.Searle & Co.,1962
- 159)Ochsner,A.,de Bakey,M.E.,De Camp,P.T.,da Rocha,E.,Ann.Surg. 134,405(1951)
- 160)Oliver,M.F.:Thrombosis and estrogens,Letter to the Editor, Lancet Sept.2,510(1967)
- 161)Oliver,M.F.:Oral contraceptives and myocardial infarction, Brit.med.J.2,210(1970)
- 162)Ramcharan,S.,Pellagrini,F.A.,Hoag,E.,The occurrence and course of hypertensive disease in users and non-users of oral contraceptive drugs,in:Fregley,M.J.,and Fregley,M.S.,editors:Oral contraceptives and high blood pressure,Gainesville,Florida, 1974,The Dolphin Press,pp.1-16
- 163)Renschler,H.E.,Hofmann,E.-D.:Arterieller Blutdruckanstieg unter Ovulationshemmern,Med.Welt(Stuttg.),21 N.F.(1970),1849
- 164)Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program:Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease and breast tumors, Lancet 23,1399(1973)
- 165)Rieckert,H.,Schneider,H.J.,Brecht,K.,Steichele,D.F.,Herschlein,H.J.:Parallele Untersuchungen über den venösen Gefäßtonus und die Gerinnungsbereitschaft unter dem Einfluß eines Ovulationshemmers,Mittelrh.Ges.Geburtsh.Gynäk.,Frankfurt 1969
- 166)Riva,H.L.,Anderson,P.S.:Pain associated with endometriosis, Clin.Obstet.Gynec.6,709(1963)
- 167)Robertson,G.S.:Serum-protein and cholinesterase changes in association with contraceptive pills,Lancet 1,232(1967)
- 168)Oral contraception and thromboembolic disease,A report by the records unit and research advisory service of the Royal College of General Practitioners,J.Coll.Gen.Practit.13,267 (1967)
- 169)Royal College of General Practitioners:Oral contraception study.Oral contraceptives and health;an interim report,New York 1974,Sir Isaac Pitman & Sons Ltd.,pp.1-100

- 170) Russell, R.P., Sullivan, M.A.: The pill and hypertension. *John Hopk. med. J.* 127, 287 (1970)
- 171) Rutherford, R.N., Hougie, C., Banks, L., Coburn, W.A.: The effects of sex steroids and pregnancy on blood coagulation factors, *Obstet. et Gynec.* 24, 886 (1964)
- 172) Ryan, G.M., Craig, R., Reid, D.E.: Histology of the uterus and ovaries after long-term cyclic norethynodrel therapy, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 90, 715 (1964)
- 173) Salmon, M.L., Winkelman, J.Z., Gay, A.G.: Neuro-ophtalmic sequelae in users of oral contraceptives, *J.A.M.A.* 206, 85 (1968)
- 174) Sandberg, A.A., Rosenthal, H.E., Slaunwhite, W.J.: In: Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptive steroids. (Ed. H.A. Salhanick, D.M. Kipnis and R.M. Vande Wiele), Plenum Press, New York, 1969, pp. 367-378
- 175) Saphir, O.: A text on systemic pathology, vol. 1, New York 1958, Grune & Stratton Inc., p. 265
- 176) Sartwell, P.E., Masi, A.T., Arthes, F.G., Greene, G.R., Smith, H.: Thromboembolism and oral contraceptives: An epidemiological case-control study, *Amer. J. publ. Hlth* 90, 365 (1969)
- 177) Scharf, J., Nahir, A.M., Peled, B.: Oral contraceptives and myocardial infarction, *Lancet* 2, 411 (1968)
- 178) Schievelbein, H.: *Nikotin. G. Thieme, Stuttgart* 1968
- 179) Schoenberg, B.S., Whisnant, J.P., Taylor, W.F., Kempers, R.D.: Strokes in women of childbearing age: A population study, *Neurology* 20, 181 (1970)
- 179a) Schoendorf, T., Wilkening, J., Clifton, E.E.: Influence of cigarette-smoking on some blood coagulation tests, *J. Med.* 1, 117 (1970)
- 180) Seltzer, C.C.: Letter to the Editor, *J.A.M.A.* 207, 1152 (1969)
- 181) Skineer, J.S., e.a.: Social status, physical activity and coronary progress, *J. chron. Dis.* 19, 773 (1963)
- 182) Smith, T.: Social stress and cardiovascular disease; factors involving sociocultural incongruity and changes: A review of empirical findings, *Milbank Mem. Fund Q* 45, suppl. 23 (1967)
- 183) Spellacy, W.N., Buhi, W.C., Bendel, R.P.: Growth hormone alterations by a sequential-type oral contraceptive, *Obstet. et Gynec.* 33, 506 (1969)
- 184) Spellacy, W.N., Buhi, W.C., Spellacy, R.N., Moses, L.E., Goldzieher, J.W.: Glucose, **insulin and growth hormone** studies in long-term users of oral contraceptives, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 106, 173 (1970)

- 185) Spellacy, W.N., Zartmann, E.R., Buhi, W.C., Spellacy, C.E.: Cross-sectional investigation of carbohydrate metabolism in women taking sequential or combination type oral contraceptives, measurements of blood glucose, plasma insulin and plasma growth hormone during an oral glucose-tolerance-test, *Sth.med.J.* 63, 152 (1970)
- 186) Steering Committee: Effect of aspirin on post-operative thrombosis, *M.R.C. Trial, Lancet* 2, 441 (1972)
- 187) Steinmann, B.: Risikofaktoren und Alter, *Schweiz.med.Wschr.* 105, 373 (1975)
- 188) Stolley, P.D., Tonascia, J.A., Tockmann, M.S., Sartwell, P.E., Ruthledge, A.H., Jacobs, M.P.: Thrombosis with low-estrogen oral contraceptives, *New England J. Med.*, In Press
- 189) Risk of thromboembolic disease in women taking oral contraceptives, Subcommittee of the Medical Research Council, *Brit. med.J.* 2, 355 (1967)
- 190) Swyer, G.I.: Oral contraceptives, thrombosis and cyclical factors affecting veins, Letter to the Editor, *Brit.med.J.* 1, 355 (1966)
- 191) Syme, S.L., e.a.: Some social and cultural factors associated with the occurrence of coronary heart disease, *J. chron. Dis.* 17, 277 (1964)
- 192) The Coronary Drug Project, Initial findings leading to modifications of its research protocol, *J.A.M.A.* 214, 1303 (1970)
- 193) Thiel, H.L.: Beobachtungen über die Wirkung von Ovulationshemmern auf das Sehorgan, *Klin.Mbl.Augenheilk.* 154, 845 (1969)
- 194) Todd, A.S.: Localization of fibrinolysin-activator in tissues, *Brit.med.Bull.* 20, 210 (1964)
- 195) Tyson, J.E.: Oral contraceptives and elevated blood pressure, *Amer.J. Obstet.Gynec.* 100, 875 (1968)
- 196) Vessey, M.P., Doll, R.: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease, *Brit.med.J.* 2, 199 (1968)
- 197) Vessey, M.P., Doll, R.: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease: A further report, *Brit.med.J.* 2, 651 (1969)
- 198) Vessey, M.P., Doll, R., Fairbairn, A.S., Glover, G.: Postoperative thromboembolism and the use of oral contraceptives, *Brit.med.J.* 3, 123 (1970)
- 199) Vessey, M.P., Doll, R., Peto, R., Johnson, B., Wiggins, P.: A long-term follow-up study of women using different methods of contra-

- ception - an interim report, J. of Biosocial Science 8, 373 (1976)
- 200) Vessey, M.P., Weatherall, J.A.C.: Venous thromboembolic disease and the use of oral contraceptives, a review of the mortality statistics in England and Wales, Lancet July 13, 94 (1968)
- 201) Vogel, V.F., Krüger, J., Plut 18, 351 (1968)
- 202) Wait, R.B., Sturtevant, F.M.: High-dose estrogen sequential oral contraception. 2. Safety with regard to thromboembolism, Contraception 2, 193 (1970)
- 203) Walters, W.A.W., Lim, Y.L.: Haemodynamic changes in women taking oral contraceptives, J. Obstet. Gynec. Brit. Commonw. 77, 1007 (1970)
- 204) Waxler, E.B., Kimbiris, D., van den Broek, H., Segal, B.L., Likoff: Myocardial infarction and oral contraceptive agents, Amer. J. Cardiol. 28, 96 (1971)
- 205) Weir, R.J., Briggs, B., Mack, A., Naismith, L., Taylor, L., Wilson, E.: Blood pressure in women taking oral contraceptives, Brit. med. J. 1, 535 (1974)
- 206) Weiss, S.: Myocardial infarction and oral contraceptives, New England J. Med. 286, 436 (1972)
- 207) Wessler, S.: The role of hypercoagulability in venous and arterial thrombosis, Cardiovasc. Clin. 3, 1 (1971)
- 208) Wessler, S., Yin, E.T.: Experimental hypercoagulable state induced by factor X: Comparison of the non-activated and activated forms, J. Lab. clin. Med. 72, 256 (1968)
- 209) Wilbert, L.: Nikotinkonsum und arterielle Verschlusskrankheit, Med. Klin. 66, 1190 (1971)
- 210) Winter, I.C.: The incidence of thromboembolism in Enovid users, Metabolism 14, 422 (1965)
- 211) World Health Organisation, Techn. Rep. Ser. Wld. Hlth. Org. 1966, no. 326
- 212) Wynn, V., Doar, J.H.W.: Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism, Lancet Oct 1, 715 (1966)
- 213) Wynn, V., Doar, J.H.W., Mills, G.L.: Some effects of oral contraceptives on serum-lipid and lipoprotein levels, Lancet Oct. 1, 720 (1966)
- 214) Ygge, J., Brody, S., Korsan-Bengtson, K., Nilson, L.: Changes in blood coagulation and fibrinolysis in women receiving oral contraceptives, Amer. J. Obstet. Gynec. 104, 87 (1969)

LEBENS LAUF

Am 2.5.55 wurde ich in München geboren als Tochter eines
Rechtsanwalts und einer Historikerin.

Von 1961 - 1965 besuchte ich die Volksschule in München,
von 1965 - 1973 die Klassen 1-9 des Max-Josef-Stifts,
Staatl.Neusprachl.Gymnasium in München.

Nach dem Abitur im Jahr 1973 begann ich im WS 73/74 das
Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität Mün-
chen und schloß es dort nach 12 Semestern ab.



